Aus der II. Med. Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin
und der I. Med. Klinik der Universität Hamburg
Direktor: Prof. Dr. med. H. Bartelheimer

WAS LEISTEN DIFFERENZIERUNGEN DES BROMTHALEIN-TESTES IN DER DIAGNOSTIK LATENTER LEBERPARENCHYMSCHÄDEN?

DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von
Brigitte Kutt
aus Berlin

Hamburg 1961

Druck:

Ernst - Reuter - Gesellschaft
der Förderer und Freunde der Freien Universität e.V.

Dissertations - Druckstelle

Berlin-Dahlem, Garystr. 45, Tel.: 76 52 61, App. 668

Aus der II. Med. Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin
und der I. Med. Klinik der Universität Hamburg
Direktor: Prof. Dr. med. H. Bartelheimer

WAS LEISTEN DIFFERENZIERUNGEN DES BROMTHALEIN-TESTES IN DER DIAGNOSTIK LATENTER LEBERPARENCHYMSCHÄDEN?

DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von
Brigitte Kutt
aus Berlin

Hamburg 1961

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der
Universität Hamburg am: 27.6.1961

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg.

Dekan: Prof. Dr. Prévôt
Referent: Priv. Doz. Dr. med. U. Ritter
Korreferent: Prof. Dr. H. Bartelheimer

Herrn Dr.med. Alfred J a u e r n e c k

in Dankbarkeit

gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548107_0059

Inhaltsverzeichnis

A. Einleitung

B. Hauptteil

I. Fragestellung 9
II. Methode (Bromthalein-Test) 15
III. Versuchsanordnung 21
IV. Untersuchungsergebnisse
1. Mittlere Streuung der Normalwerte des Bromthalein-Testes 23
2. Ermittlung des notwendigen Tages-Abstandes bei Wiederholung des Bromthalein-Testes 24
3. Körperliche Belastung 25
4. Bromthalein-Ausscheidung bei Gabe von Acetylmethionin-Cholin 26
5. Bromthalein-Ausscheidung bei Kurzwellenbestrahlung 27
6. Bromthalein-Ausscheidung bei Gabe von Biligrafin 28
7. Bromthalein-Ausscheidung unter Einfluß von Endomethylen-cyclohexenyl-aethylester 29
8. Bromthalein-Ausscheidung unter Einfluß von Na-Dehydrocholat 30
9. Bromthalein-Ausscheidung bei Gabe von Bilirubin 33
10. Bromthalein-Ausscheidung unter Einfluß von Bilirubin und Na-Dehydrocholat 34
11. Besprechung der Ergebnisse 36
V. Diskussion 39

C. Zusammenfassung 61

Literaturangabe 63

A. Einleitung

Die zentrale Stellung der Leber im Stoffwechselgeschehen erfordert zur Erfassung ihrer vielen Teilfunktionen eine große Anzahl mehr oder weniger spezieller Untersuchungsmethoden, um zu einer zuverlässigen Diagnose-Stellung der einzelnen Lebererkrankungen zu gelangen.

Im Laufe der Zeit haben sich folgende sogenannte Leberfunktionsproben diagnostisch als besonders brauchbar erwiesen und sich auch in der Klinik eingebürgert:

1. Cephalin-Cholesterin-Flockungsprobe
2. Thymol-Trübungsreaktion
3. Urobilinogen-Urobilin-Reaktion
4. Bilirubinbestimmung im Serum
5. Bromsulphalein-Test
6. Elektrophorese
7. Gesamt- und Estercholesterin
8. Takata-Ara-Reaktion (verschied.Mod., bes.: Mancke-Sommer)
9. Weltmannsches Koagulationsband
10. Bestimmung der alkalischen Phosphatase
11. Bestimmung des Serumeisenspiegels
12. Serumtransaminase
13. Galaktoseprobe
14. Vitamin-K-Test
15. Bestimmung der Gerinnungsfaktoren
16. Zusätzlich evtl. Laparoskopie mit Leberbiopsie

Ebenso wichtig wie die Stellung der Diagnose ist die sorgfältige Überwachung und Verfolgung der objektiven Heilung bis zur allmählichen Wiederherstellung der vollen Funktionstüchtigkeit des erkrankten Organs. Welche Stellung nehmen die Leberfunktionsproben in dieser Verlaufsbeurteilung der Lebererkrankung ein ?. Die meisten der obengenannten Funktionsproben besitzen im Beginn und auf dem Höhepunkt der Erkrankung ihre größte Aussagekraft. Die feinen Störungen gegen Krankheitsende werden jedoch mit ihnen nicht mehr erfaßt. So steht man in der Klinik oft vor der Frage, ob z.B. nach einer Hepatitis bei normalem Ausfall der Leber-

funktionsproben schon wieder eine völlige Restitution eingetreten ist. Trotz der Vielzahl der Methoden ist es nicht leicht, ein zuverlässiges Urteil über den augenblicklichen Grad eines verbliebenen Leberschadens zu gewinnen, da das große Kompensationsvermögen der Leber normale Funktion und damit normale anatomische Verhältnisse vortäuschen, bei Belastung aber versagen kann. Es hat sich z.B. immer wieder gezeigt, daß die Urobilinogen-Probe noch über längere Zeit positiv ausfällt. So beobachtete KÜCHMEISTER (44) eine vermehrte Ubg.-Ausscheidung im Urin am Nachmittag, also nach mehrstündiger Belastung. Aber selbst die Ubg.-Probe scheint nicht zuverlässig genug zu sein (OPPENHEIM-56), und es ist daher ihr Aussagewert bei der Suche nach feinen Restschäden gering.

Es ist daher unser Bestreben, zu prüfen, ob sich durch besondere Belastungen der Leberfunktion neue Wege zur Verfeinerung der Leberdiagnostik erkennen lassen.

B. Hauptteil

I. Fragestellung

Die Testung der Leberfunktion wird allgemein unter Ruhebedingungen am nüchternen Patienten durchgeführt. Ausgehend von der Erfahrung einer möglichen Urobilinogenurie nach körperlicher Tätigkeit in der Rekonvaleszenz einer Hepatitis, dürfte die Prüfung unter Belastung besonders aufschlußreiche Ergebnisse liefern, da gerade hierbei die klinisch wiederhergestellte Leber ihre volle Funktionstüchtigkeit beweisen muß. Die Leberinsuffizienz kann ja gerade erst soweit fortgeschritten sein, daß die Leistung der Leber noch für normale physiologische Ansprüche genügt. Daher weist auch STAUB (66) darauf hin, daß die Belastungsproben mehr Chancen bieten, eine beginnende Leberinsuffizienz zu diagnostizieren; eigene Ergebnisse wurden aber nicht mitgeteilt.

Solche Fragestellungen sind schon erörtert worden, doch ist man bei geringer Zahl der Fälle nicht über einige orientierende Beobachtungen herausgekommen. POLAK (58) fand nach physischer Arbeit (einstündiger Spaziergang) eine erniedrigte Galaktose-Toleranz bei der oralen Galaktoseprobe und zwar bei posthepatischen Zuständen als auch bei Gesunden. Nach Hepatitis waren die Befunde aber bei Belastung in höherem Maße pathologisch als in Ruhe.

Trotz aller Fortschritte auf dem Gebiete der Leberfunktionsprüfung blieb die Schwierigkeit, leichte Leberschäden (Anfangs- und Restzustände) zu erkennen und zu beurteilen.

So stehen wir nach wie vor häufig vor der Frage, wann ein Patient nach einer klinisch geheilten Hepatitis entlassen werden kann. Wie lange ist eine entsprechende Diät einzuhalten und weitere ärztliche Überwachung noch notwendig ? Wann ist der Patient wieder voll arbeitsfähig, ohne daß Spätschäden und evtl. Übergang in ein chronisches Stadium mit Lebercirrhose zu befürchten sind ? Eine falsche Beur-

teilung dieser Frage kann schwerwiegende Folgen für einen weit größeren Kreis von Personen und Institutionen haben, als zunächst zu vermuten wäre. Der Patient mit Familie - Arbeitgeber - soziale Einrichtungen und schließlich die übrige Volksgemeinschaft, die letztlich die Unterstützungsmittel bei evtl. länger dauernder Krankheit bzw. Invalidität aufbringen muß - sie alle werden primär oder sekundär durch den Charakter der Erkrankung des Patienten erheblich belastet und sind daher in außerordentlich hohem Maße an dessen baldiger und endgültiger Gesundung interessiert. Es ist daher von entscheidender Wichtigkeit, daß es uns gelingt, den Zeitpunkt der vollkommenen Heilung einer Lebererkrankung zu erkennen, bzw. noch nicht ganz ausgeheilte Hepatitisfälle festzustellen und sie unbedingt weiterer spezifischer Behandlung zuzuführen.

Bei der Erkennung solcher geringgradiger Restschäden nach Lebererkrankungen haben sich die eingangs erwähnten Leberfunktionsproben als unzuverlässig erwiesen, da sie bereits normal ausfallen, obwohl tatsächlich oft noch pathologisch-anatomische Veränderungen mit Funktionseinschränkung vorliegen, wie die bioptischen Untersuchungen KALK's (34, 35, 36) ergaben. Es werden noch empfindlichere Methoden zur Leberfunktionsprüfung benötigt, denn wir müssen unsere Entscheidung hinsichtlich der obigen wichtigen Fragen auf ein sicheres Fundament stellen. Hier hat sich in letzter Zeit der Bromthalein-Test durchgesetzt. Er fällt bei allen mit Parenchymschäden einhergehenden Leberleiden pathologisch aus und zeigt darüberhinaus schon eine große Empfindlichkeit gegenüber beginnenden oder restierenden leichten Leberzellschäden. Dem Bromthalein-Test kommt zur Zeit die größte Organ-Spezifität aller Leberfunktionsprüfungen zu.

Bevor wir uns nun die Frage nach einer geeigneten Leberbelastung vorlegen, muß noch klargestellt werden, daß wir unter Belastung nicht die allgemein üblichen Eliminationsproben, also z.B. Bilirubin- oder Galaktose-Belastung verstehen; diese Proben geben ja gewissermaßen einen Einblick

in die normale Ausscheidungsfunktion der Leber. Unsere Absicht war es hingegen, die Eliminationsfähigkeit an einem Organ zu überprüfen, das sich aufgrund einer dosierbaren, gezielten und charakterisierten Belastung in einem bestimmten Tätigkeitszustand befindet.

Welche zusätzlichen Leberbelastungen kommen hier in Frage ? STAUB nimmt an, daß es in der Leber mehr zu Partialfunktionsstörungen kommt als zu einer Schädigung der Gesamtfunktion. Die beste Aussicht, eine Leberinsuffizienz im Beginn zu erkennen, bietet nach STAUB (66) die Durchführung möglichst vieler Partialfunktionsprüfungen. Es ist daher bei Funktionsprüfungen der Leber möglichst eine spezifische Aufgabe der Leberzelle zu testen. So empfehlen sich zur Prüfung des Bilirubinstoffwechsels Bilirubinbelastungen und beim Kohlenhydratstoffwechsel Galaktose- und Milchsäurebelastungen. Einige Schwierigkeiten bereitet die Prüfung des Eiweiß-, Fett- und Lipoidstoffwechsels. BÜRGER und HABS (11) führten Belastungsversuche mit 5 g Cholesterin in 100,0 ccm Olivenöl durch, wobei es bei Gesunden zu einer Hypercholesterinaemie kam, die bei Lebercirrhose ausblieb.

Von einigen Autoren (POLAK - 58; KÜCHMEISTER - 44) wird an eine körperliche Belastung, also Gehen und überhaupt Aufsein gedacht. Irgendwelche genaueren Dosierungen, wie wir sie etwa vom Schellong-Test oder der Ergospirometrie her kennen, werden nicht angeführt. KÜCHMEISTER (44) teilt lediglich die Beobachtung mit, daß nach körperlicher Belastung oder am Abend erneut Urobilinogen im Harn auftreten kann. Daher bleibt es letzten Endes überhaupt unklar, ob diese Form der Belastung ein wirkliches Bild über die wiedererreichte Leberfunktion gibt. Auf die unterschiedliche Beantwortung solcher körperlicher Arbeitsteste infolge Trainings, Körper- und Kräftezustandes ist ja schon bei der Kreislaufdiagnostik hingewiesen worden, so daß dort die Bestrebungen nach Vereinheitlichung und wirklichkeitsnahen Testen in neuerer Zeit bedeutende Fortschritte bringen konnten.

Die eigentliche Wirkungsweise dieser körperlichen Belastung ist in ihren Einzelheiten nur schwer übersehbar. Kommt es dabei zu einer vermehrten Durchblutung der Leber mit Funktionssteigerung, oder ist mit verminderter Durchblutung und herabgesetzter Leistung des Organs zu rechnen ? Daß sich die Leberdurchblutung bei körperlicher Belastung ändert, haben CULBERTSON, WILKINS, INGELFINGER u. BRADLEY (20); WILKINS (73) und HÖTZL (82) beschrieben: Allein im Stehen soll die Leberdurchblutung um 40% abnehmen. Es ist aber nicht ersichtlich, ob dieser Effekt lange anhält, sich also nach einem nicht zu langen Zeitraum wieder ausgeglichen hat.

Da sich die körperliche Belastung, deren einzelne Wirkungsmechanismen noch unbekannt sind, evtl. über eine Durchblutungsänderung auf die Leberfunktion auswirkt, liegt es nahe, an endogene Belastungsformen zu denken, die direkt (wie z.B. Acetylmethionin-Na + Acetylmethionin-Cholin = X 1) auf die Leberdurchblutung wirken und daher besser steuerbar und zu normen sind. Doch dürfen auch von durchblutungsfördernden Substanzen nicht konstante Ergebnisse bezüglich der Leberbelastung erwartet werden, da ja die Durchblutung auch dann starken individuellen Schwankungen, sowie humoralen und vegetativen Einflüssen ausgesetzt bleiben wird.

Die naheliegende und physiologische alimentäre Belastung leidet unter der schwer kontrollierbaren Resorptionsgröße und -geschwindigkeit. Daneben wirken sicher noch fermentative und humorale Faktoren bei der Resorption mit. Hierdurch wird die Beurteilung der Ergebnisse erschwert oder sogar unmöglich gemacht. Somit erscheinen Kohlenhydrat-, Fett- und Eiweißbelastungen bei leichten Leberparenchymschäden - und um solche Grenzfälle handelt es sich ja bei unserer Fragestellung - als nicht leicht übersehbar. Sie sind daher ebenso wie die körperliche Belastung und die Durchblutungsänderung als Belastungsform, wie wir sie suchen, ungeeignet.

↑ X1 = Hepsan

Dabei kann uns nur eine solche Belastungsart dienen, deren Einwirkung auf die Leber weitgehend bekannt ist und darüberhinaus noch während der BSP-Elimination zur Wirkung gelangt. Diese Bedingungen scheinen uns am besten durch eine Anregung der Choleresе erfüllt zu werden. Dazu dürfte sich Na-Dehydrocholat besonders gut eignen, dessen choleretische Wirksamkeit als gesichert gilt (KALK - 37; HENNING - 30; CLARA - 16) und sogar als das beste der derzeitigen Choleretica bezeichnet wird.

Dem Bestreben, bei Leberbelastung möglichst viele Partialfunktionen gleichzeitig zu erfassen, kommt nach STAUB (66) die Chromodiagnostik am nächsten. So kann durch den Bromthalein-Test die Leistungsfähigkeit der Leberzellen in Bezug auf die Aufnahme, Verarbeitung bzw. Speicherung und Ausscheidung des Farbstoffes, sowie auch die Durchgängigkeit der Gallenwege geprüft werden. Bei Leberbelastung mit dem hochwirksamen Choleretikum Na-Dehydrocholat dürfte darüber hinaus der sehr empfindlich reagierende BSP-Test noch mehr Möglichkeit geben, feine Leberparenchymschäden zu diagnostizieren. Dabei gingen wir von der Erwägung aus, daß die gesunde Leberzelle wohl in der Lage ist, beide Funktionen unbeeinträchtigt nebeneinander zu vollziehen, während die geschädigte Zelle eine dieser Funktionen gegenüber der anderen in den Hintergrund drängt.

Diese Fragestellung, die bisher keine eingehende und zusammenhängende Bearbeitung erfahren haben, galt es zu überprüfen. Wir waren daher gezwungen, uns durch Untersuchungen an gesunden und leberkranken Personen einen Einblick in das physiologische und pathologische Geschehen zu verschaffen. Dabei war es unvermeidlich, die Untersuchungen breitbasig anzulegen, um Anhaltspunkte über Brauchbarkeit der einen oder anderen Belastung zu gewinnen. - Diese Problematik erscheint u.E. nicht unbegründet; sie findet in der heute so stark betonten funktionellen Betrachtungsweise in Diagnostik und Pathologie einen Anhalt.

Entsprechend den in der Fragestellung dargelegten Gedankengängen haben wir folgende Belastungen durchgeführt:

1. Körperliche Belastung
2. Gabe von Acetylmethionin-Na + Acetylmethionin-Cholin (X1)
3. Kurzwellenbestrahlung
4. Gabe des Methylglukaminsalzes der N'N-Adipin-Di- (3-amino- 2,4,6-trijod-benzoesäure) = (X2)
5. Gabe von Endomethylen-cyclo-hexenyl- aethylester (X3)
6. Gabe von Na-Dehydrocholat (X4)
7. Gabe von Bilirubin

X1 = Hepsan X3 = G 183
X2 = Biligrafin X4 = Decholin

II. Methode

Da uns in dieser Arbeit der Bromthalein-Test als Indikator einer evtl. Änderung der Leberfunktion bei Belastung dient, seien einige theoretische sowie klinische Bemerkungen über seine Anwendbarkeit erlaubt.

Der Bromthalein-Test beruht, wie die gesamte Chromodiagnostik der Leber, auf der Beobachtung, daß gewisse Farbstoffe vorzugsweise durch die Leber ausgeschieden werden. Früher wurde dazu Methylenblau, Indigokarmin, Kongorot, Fuchsin-S und Phenoltetrachlorphthalein verwandt. In den letzten Jahren setzte sich immer mehr der 1925 von ROSENTHAL und WHITE (62) eingeführte Bromthalein-Test durch. Das dabei verwandte Phenoltetrabromphthalein-Dinatriumsulfat zeichnet sich durch leichte Anwendungs- und Auswertungsweise sowie hohe Leberspezifität aus, was von allen Autoren bestätigt wird.

Die geringe Bromthalein-Ausscheidung über die Nieren beträgt normalerweise nur 0,5 - 3,0% (ROSENTHAL u. WHITE (62); NORCROSS, WHITE u. BRADLEY (55); KONITZER 40) und kann daher bei der Beurteilung des BSP-Testes vernachlässigt werden.

In der klinischen Bedeutung des Bromthalein-Testes wird von zahlreichen Autoren die gute Beurteilungsmöglichkeit folgender Erkrankungen hervorgehoben (KESSEL u. PETZOLD (38); BEYREDER u. RETTENBACHER-DÄUBNER (3); KRAUTWALD, BEYERMANN u. WENDLER - 83):

1. Abklingende Hepatitis
2. Restschäden nach klinisch "geheilter" Hepatitis
3. Lebercirrhose in allen Stadien
4. Fettleber und toxische Leberschäden
5. Stauungsleber
6. Verdacht auf Leberschäden versch. Genese.

Einige Autoren (OPPENHEIM, ESSELIER u. ROSENMUND - 56) sehen in dem Grad der Bromthalein-Retention sogar ein direktes Maß für die Intensität und die Ausdehnung des Leberparenchymschadens. KESSEL und PEZOLD wollen den Retentionsgrad aber nur auf die Funktion und nicht auf das patholog.-anatom. Substrat bezogen wissen; dies ist verständlich, da ja bekannt ist, daß relativ wenige, gesunde Leberparenchyminseln einen starken Ausfall an Lebergewebe über einige Zeit hinsichtlich der Gesamtfunktion kompensieren können. Die Feststellung, daß die BSP-Retention der Schwere der klinischen Erkrankung parallel geht (BEYREDER u. RETTENBACHER-DÄUBNER - 3), wurde von BRAUN, MEX u. PEZOLD (10) im Sinne einer verlaufsprognostischen Beurteilung von Therapieerfolgen verwendet.

Die größte klinische Bedeutung des BSP-Testes liegt aber wohl in seiner großen Empfindlichkeit kleinsten Leberschäden gegenüber, die mit den sonst üblichen Leberfunktionsproben nicht mehr oder noch nicht erfaßt werden können. Die Empfindlichkeit ist noch weit höher als die der Urobilinogen-Probe. OPPENHEIM (56) fand unter 28 mit dem BSP-Test und der Ubg.-Probe untersuchten Fällen 26, die einen pathologischen BSP-Test aufwiesen, aber nur 2 Fälle mit positiver Ubg.-Reaktion bei normaler BSP-Ausscheidung.

Eine Erklärung für die hohe Leberspezifität des Bromsulfalein-Testes brachte BENNHOLD (2) mit der Farbstoff-Elektrophorese. Es zeigte sich, daß die Farbstoffe stark quantitativ albumingebunden im Blutkreislauf transportiert werden. Die leberpflichtigen Fabrstoffe weisen dabei eine besonders starke Bindung an das Albumin mit niedriger Dissoziationskonstante auf, während die nierengängigen Farbstoffe nur mit einer lockeren Gleichgewichtsbindung am Albumin haften.

Den Mechanismus des BSP-Testes erklärten sich ROSENTHAL u. WHITE als eine einfache Ausscheidung des unveränderten Farbstoffs durch die Leber. Diese exkretorische Leberfunktion verfolgt man mittels kolorimetrischer Messung der Farbstoffretention. Werden diese Retentionswerte gegen die Zeit semilogarhythmisch in einem Diagramm aufgetragen, so ergeben sie eine gewinkelte Gerade, deren erster steilerer

Abfall einer Exponentialfunktion entspricht, im zweiten Teil ist ein flacherer Abfall der Kurve zu verzeichnen.

Dieser biphasische Blutspiegelabfall wurde verschieden gedeutet: LORBER und SHAY (50) fanden, daß der BSP-Spiegel im Blut nach Absaugen des Duodenalsaftes niedriger war und schlossen daher auf einen enterohepatischen Kreislauf des BSP, der durch fortlaufende Farbstoff-Resorption aus dem Dünndarm zu einem verlangsamten Farbstoffabstrom im 2. Teil der Exponentialfunktion führt. Hingegen sprachen sich BRAUN, MEX u. PEZOLD (10) und HERKEN u. STAPENHORST (31), sowie KONITZER(40) aufgrund ihrer experimentellen Untersuchungen gegen das Vorliegen eines enterohepatischen Kreislaufs aus. -
Die Deutung des biphasischen Blutspiegelablaufs, wie sie LAVERS (48) gibt, wird heute allgemein angenommen; die Leberzelle wird während des Farbstoffabstromes rasch gesättigt, was eine Verlangsamung des Abstromes aus dem Blute zur Folge hat.

Der biphasische Eliminationsablauf hat in letzter Zeit bei der Entwicklung verschiedener Methoden der BSP-Auswertung erheblich an Bedeutung gewonnen. Die direkte Methode, die beide Phasen erfaßt, besteht in der Messung der 45-min-BSP-Konzentration. Die Grundlage für die indirekte Auswertungsmethode ist dagegen die erste Phase mit dem linearen (exponentialen) Abfall der BSP-Konzentration.

Alle aufgrund der indirekten Methode entstandenen Verfahren knüpfen sich an den van SLYKE stammenden Begriff der Clearance an, der bisher nur für die Niere angewandt wurde. Da es aber praktisch-klinisch unmöglich ist, analog der Nierenclearance für die hepatische Clearance laufend kleine Gallenmengen durch Choledochusdrainage zu gewinnen, führte DOST den Begriff der Totalclearance ein. Darunter ist dasjenige Plasmavolumen zu verstehen, das durch die Gesamtheit aller exkretorischen und chemischen Funktionen des Organismus in 1 min von einer Testsubstanz gereinigt wird. Auf die Leberclearance erweitert, bedeutet das, die Totalclearance eines Stoffes zu ermitteln, der nur durch die Leber ausgeschieden wird.

UHLMANN (69,70) wandte zur Bestimmung der Totalclearance das Azorubin-S an, das die Bedingung des sog. "nichtreagierenden" Stoffes erfüllt, der nicht in das Gewebe diffundiert und unverändert zu 95% durch die Leber ausgeschieden wird. Nach Bestimmung des Blutspiegelabfalls läßt sich die Totalclearance des i.v. injizierten Farbstoffes berechnen, die sich als das Produkt aus Verteilungsvolumen und Eliminationskonstante darstellt (DOST-22; UHLMANN; ZERBST - 78).

Die Bromsulfalein-Clearance wurde 1952 von GOODMAN (24) eingeführt. Nach NEUMAYR, PARZER u. VETTER (54) sind Werte über 4,0 ml/min/kg normal, während solche unter 3,0 ml/min/kg mit großer Sicherheit auf das Vorhandensein eines Leberparenchymschadens zurückzuführen sind.

Bei einem Vergleich der direkten Methode mit der Clearancemethode fand NEUMAYR (54) eine gute Übereinstimmung des BSP-Retentionsindexes mit der BSP-Clearance. Wenn gelegentlich doch ein erheblicher Unterschied auftritt, so wird dieser damit erklärt, daß bei Lebererkrankungen die BSP-Konzentration im Blut langsamer absinkt als normalerweise. Die Eliminationskurve verläuft daher flacher, und der Retentionsindex ist nach 45 min größer als die BSP-Clearance, die ja nur aus dem während der ersten 20 min erfolgenden geradlinigen Kurvenabfall berechnet wird.

Eine andere Art der indirekten Leberfunktionsprüfung ist die Bestimmung der Halbwertszeit (DOST - 22), die als diejenige Zeit zu verstehen ist, in der die BSP-Anfangskonzentration im Blut auf die Hälfte gesunken ist. Sie ist ein anschauliches Maß für die Eliminationsgeschwindigkeit. Die Halbwertszeit für Azorubin-S beträgt 12 - 20 min (UHLMANN - 70); die BSP-Halbwertszeit bei Lebergesunden 3 - 8 min (HANUSCH - 29).

Auch der Zweifarbstofftest (BSP und Trypanrot) nach ZIMMER (79,80) beruht auf dem indirekten Auswertungsverfahren. Trypanrot soll sich innerhalb der 10-minütigen Testzeit nur im Blut verteilen, so daß man aus der Verschiebung des Verhältnisses der beiden Farbstoff-Konzentrationen die BSP-Elimination bestimmen kann. Mit dem

Farbstoff, der sich in der zirkulierenden Blutmenge verteilt, wird die aktive Plasmamenge ermittelt, aus der sich bei feststehender BSP-Dosierung von 300 mg die Anfangskonzentration ergibt. - ZIMMER (79) und ZERBST (78) sehen den Vorteil des Zweifarbstoff-Testes in der auffallend guten Übereinstimmung des klinischen, bioptischen und des pathologisch-histologischen Bildes. Ihrer günstigen Beurteilung stehen jedoch die Angaben von KESSEL und PEZOLD (38) sowie von KONITZER (42) entgegen, die die theoretischen Grundlagen dieses Zweifarbstoff-Testes anzweifeln. Außerdem bezieht sich dieser Test mit der Farbstoffbestimmung nach 10 min nur auf den ersten Teil des Farbstoffabstromes, in dem es schon normalerweise zu erheblichen individuellen und physiologischen Schwankungen kommt; diese können aber gerade in dem Zweifarbstoff-Test fälschlicherweise leicht zu pathologischen Ergebnissen führen. Leichte Leberschäden machen sich aber gerade durch eine verstärkte Retention in der letzten Phase bemerkbar. KESSEL u. PEZOLD sowie KONITZER sehen daher in dem Zweifarbstoff-Test keinen Fortschritt in der Leberdiagnostik und empfehlen die Bestimmung der Retention nach 45 oder 60 min als die nach wie vor zuverlässigste Methode.

III. Versuchsanordnung

Alle Untersuchungen wurden an nüchternen Patienten vorgenommen, um eine mögliche Beeinflussung der BSP-Ausscheidung durch die Leber während der Verdauung auszuschalten - und um den Test unter gleicher Voraussetzung wiederholen zu können. Wir bedienten uns im Prinzipiellen der Methodik, wie sie bei BRAUN, MEX und PEZOLD (10); KESSEL u. PEZOLD (38); PEZOLD u. KESSEL (57); HERKEN u. STAPENHORST (31) sowie PORTIS (59) angegeben wurde und sich im klinischen Gebrauch allgemein bewährt hat.

Der Bromthalein-Test wurde mit Phenoltetrabromphthalein-Dinatriumsulfat in 5%iger wässriger Lösung ("Bromthalein" der Fa. Merck, Darmstadt) durchgeführt. Zur Bestimmung des Leerwertes werden dem nüchternen Patienten 15 ccm Blut aus einer Armvene entnommen. Danach wird durch dieselbe Kanüle der Farbstoff in einer Dosis von 5 mg pro kg Körpergewicht injiziert. 45 min nach erfolgter Injektion werden aus dem anderen Arm wieder 15 ccm Venenblut entnommen. Zu Beginn der Versuchsreihen haben wir zur Orientierung den Retentionswert nach 15, 45 und nach 60 min bestimmt. Da aber in dieser Arbeit Vergleichswerte zweier Versuchsreihen ausgewertet werden, haben wir uns bei weiteren Untersuchungen auf die Messung eines Wertes im Verlaufe des Bromthalein-Testes bezogen. Wir haben den 45-min-Wert gewählt, der allgemein als Grenzwert angesehen wird und mit einem BSP-Gehalt bis zu 5% im Bereich der Norm liegt.

Messung des BSP-Gehaltes im Serum: Die erhaltenen Blutproben bleiben für 1 - 2 Stunden ohne jeden Zusatz zur Abscheidung des Serums stehen. Dieses wird dann gesondert zentrifugiert, um sämtliche festen Blutbestandteile zu entfernen; es werden von jeder Blutprobe 2 ccm reines Serum benötigt. Je 1 ccm davon wird mit 4 ccm dest. Wasser verdünnt und mit 2 Tr. 10%iger NaOH bzw. 5%iger HCl versetzt. Die NaOH dient als Indikator für den violetten Farbstoff Bromthalein, die HCl zur Klärung der Flüs-

sigkeit von etwaigen Trübungen.

Die eigentliche Messung des Farbstoffgehaltes erfolgt im Elektrophotometer von Zeiss-Opton (Elko II) und zwar mit dem Filter S 53. Zuerst wird der Farbstoffgehalt des Nüchtern-Blutes gemessen. Dieser Leerwert muß nachträglich von dem nun ermittelten 45-min-Farbstoffwert abgezogen werden. Die Extinktionswerte ergeben nach Ablesen auf einer Eichkurve, die vorher mittels fortlaufender Verdünnungen einer Standardlösung (10 mg BSP auf 100,0 ccm Aqua dest. = 100%) aufgestellt wurde, den Farbstoffgehalt in %.

2 - 4 Tage nach dem 1. Bromthalein-Test erfolgte eine Wiederholung, wobei diesmal sofort anschließend an die BSP-Injektion noch 10 ccm 20%iges Na-Dehydrocholat (X1), oder 10 ccm Acetylmethionin-Na + Acetylmethionin-Cholin (X2), 3 ccm Endo-methylen-cyclo-hexenyl-aethylester (X3), 20 ccm des Methylglukaminsalzes der N'N-Adipin-di-(3-amino-2,4,6-trijod-benzoesäure) - 20%ig - (X4) oder 20 ccm Bilirubin (10 ccm à 0,05 g Bilirubin) gegeben wurden. In einer kleinen Versuchsreihe haben wir bei der wiederholten BSP-Injektion gleichzeitig 10 ccm Na-Dehydrocholat und 20 ccm Bilirubin verabreicht.

Dabei ist zu bemerken, daß die BSP-Bestimmung von der gleichzeitigen Bilirubin-Gabe nicht beeinflußt wurde, da die Bilirubin-Werte im Serum keineswegs den Grenzwert von 5 mg% überschritten.

Alle Untersuchungen wurden morgens zwischen 7 und 9 Uhr durchgeführt. Wir haben insgesamt 65 Patienten im Alter von 17 bis 77 Jahren getestet. Davon wiesen 10 ein Leberleiden auf, weitere 4 Patienten hatten eine Cholecystitis und Cholangitis, die übrigen Personen waren klinisch lebergesund.

Warenzeichen:

X 1 = Decholin
X 2 = Hepsan
X 3 = G 183
X 4 = Biligrafin

IV. Untersuchungsergebnisse

1. Die mittlere Streuung der Normalwerte haben wir bei 5 klinisch gesunden Versuchspersonen und bei 5 lebergesunden Patienten bestimmt und mit ± 0,62% ermittelt.

Zeit	BSP-Test		Wiederholung		Name
45 min	1.1.59	3,0 %	5.1.59	1,6 %	K., B.
55 min	10.1.59	9,6 %	14.1.59	7,5 %	L., H.
45 min	17.1.59	3,25%	19.1.59	4,4 %	Dr.R.,U.
45 min	17.1.59	0,6 %	19.1.59	2,4 %	P.,K-J.
45 min	22.1.59	0,9 %	5.2.59	0,4 %	H.,I.
45 min	8.8.59	1,2 %	10.8.59	1,2 %	W.,S.
45 min	12.8.59	0,8 %	13.8.59	1,0 %	M.,E.
45 min	12.8.59	1,2 %	13.8.59	0,3 %	R.,R.
45 min	12.5.59	4,3 %	15.5.59	4,6 %	H.,M.
45 min	12.5.59	3,7 %	15.5.59	2,3 %	M.,W.

Tabelle 1

2. Da die genannte Fragestellung eine Wiederholung des BSP-Testes erforderlich macht, war für unsere Untersuchungen die Klärung der Frage, nach wieviel Tagen der Bromthalein-Test wiederholt werden kann, ohne daß sich die beiden Teste gegenseitig beeinflussen, von entscheidender Wichtigkeit. Dazu haben wir folgende kurzfristige Bromthalein-Belastung durchgeführt:

Zeit BSP-Test 12.5.	Wiederhlg. 1 Tg.später 13.5.	1 Tg. frei 14.5.	2 Tg.nach letzt.BSP-Test 15.5.	Name,Alter u.klin. Diagnose
45 min 4,3 %	10,0 %		4,6%	H.,M.70 J. Diab.mell.
45 min 3,7 %	8,3 %		2,3%	M.,W.59 J. Arterioskl. Ang.pect.
45 min 12.8. 1,2 %	13.8. 0,3 %	14.8. 1,0%		R.,R.19 J. Pleuritis
45 min 12.8. 0,8 %	13.8. 1,0 %	14.8. 0,6 %		M.,E.29 J. Ulcus ventr.
45 min 17.8. 2,2 %	18.8. 2,8 %	- - -		H.,B.20 J. entz.Colitis

Tabelle 2

3. Zur körperlichen Belastung der Leber haben wir 7 Patienten im Anschluß an die wiederholte BSP-Injektion nach 2 - 4 Tagen für die Dauer des BSP-Testes, also 45 min, 46 Stufen à 16 cm Höhe ständig auf und ab steigen lassen.

Zeit	BSP-Test	BSP-Test bei Belastung	Name,Alter klin.Diagn.
15 min	9,0 %	12,0 %	H.,H. 28 J.
60 min	2,5 %	3,0 %	Hepatitis epid.
45 min	48,0 %	46,0 %	P.,H. 29 J.
60 min	30,0 %	43,0 %	Lebercirrh.
15 min	70,0 %	56,0 %	G.,H. 57 J.
45 min	58,0 %	44,0 %	Pankreas +
60 min	58,0 %	40,0 %	Galleng.-Ca.
15 min	36,0 %	33,0 %	H.,M. 36 J.
45 min	12,5 %	6,0 %	Hepat. epid.
60 min	9,0 %	6,0 %	
15 min	44,5 %	27,5 %	H.,K. 63 J.
45 min	27,0 %	9,0 %	Hepat. epid.
60 min	24,0 %	7,0 %	
15 min	34,0 %	32,5 %	K.,E. 52 J.
45 min	4,5 %	6,0 %	Hepat.epid.
60 min	3,0 %	3,0 %	
15 min	34,5 %	28,0 %	St.,St. 51 J.
45 min	8,5 %	12,5 %	Ulcus duod.
60 min	6,0 %	9,0 %	

Tabelle 3

4. Acetylmethionin-Na + Acetylmethionin-Cholin (Hepsan) wurde in einer Dosis von 10 ccm verabreicht. 5 ccm enthalten 1,25 g Acetylmethionin-Na und 0,25 g Acetylmethionin-Cholin. Die i.v.-Injektion wurde langsam innerhalb von 3-5 min vorgenommen.

Zeit	BSP-Test	BSP-Test bei Belastung	Name, Alter und klinische Diagnose
45 min	4,0 %	3,0 %	C.,K. 53 J. Gastritis
45 min	4,9 %	5,2 %	B.,E. 62 J. Emphysem, Polycythaemie
45 min	4,2 %	2,9 %	L.,W. 50 J. Pleuritis
45 min	8,3 %	3,5 %	H.,A. 49 J. Pleuritis
45 min	10,o %	15,0 %	Sch.,H. 62 J. Gastritis
45 min	6,4 %	7,8 %	R.,M. 65 J. Hypertonie
45 min	30,0 %	13,4 %	M.,M. 70 J. Lebercirrhose
45 min	17,3 %	0,2 %	B.,M. 77 J. Darm-Ca. und Leber-Met.
50 min	10,2 %	7,6 %	L.,H. 58 J. Hepatitis epid.
50 min	9,8 %	10,6 %	H.,W. 70 J. Cholangitis u. Cholecystitis
45 min	29,7 %	36,3 %	L.,M. 65 J. Cholangitis u. Cholecystitis

Tabelle 4

5. Kurzwellenbestrahlung. Bei zwei Patienten führten wir eine KW-Bestrahlung der Lebergegend durch. Die Bestrahlung wurde in den ersten 20 min des BSP-Testes vorgenommen.

Zeit	BSP-Test	BSP-Test bei KW-Bestrlg.	Name, Alter, klin.Diagnose
15 min	20,5 %	14,5 %	Sch.,M. 36 J.
45 min	4,5 %	4,0 %	Commotio
60 min	3,5 %	2,5 %	
15 min	29,0 %	26,5 %	S.,W. 45 J.
45 min	6,5 %	5,0 %	Commotio
60 min	5,0 %	4,5 %	

Tabelle 5

6. Verhalten der BSP-Retention nach Gabe von 20 ccm Biligrafin. Beide Substanzen wurden unmittelbar nacheinander i.v. injiziert, und die BSP-Retention nach 45 min bestimmt.

Zeit	BSP-Test	BSP-Test b.Belastg.	Name, Alter u. klin. Diagnose
45 min	8,3 %	16,5 %	B.,G. 70 J. Cholecystitis
45 min	1,4 %	2,8 %	B.,P.H.-H. 35 J. Pneumonie
45 min	1,0 %	3,0 %	K.,P. 59 J. Diabetes mell.
45 min	2,6 %	5,6 %	R.,A. 51 J. Mitralinsuff.
45 min	1,0 %	4,4 %	M.,J. 17 J. Tbc-Pleuritis

Tabelle 6

7. Bromthalein-Ausscheidung unter Einwirkung von Endomethylen-cyclo-hexenyl-aethylester, dessen choleretische Wirksamkeit sich im Tierexperiment und im klinischen Versuch verifizieren ließ. Es wurden 3 ccm i.v. gegeben.

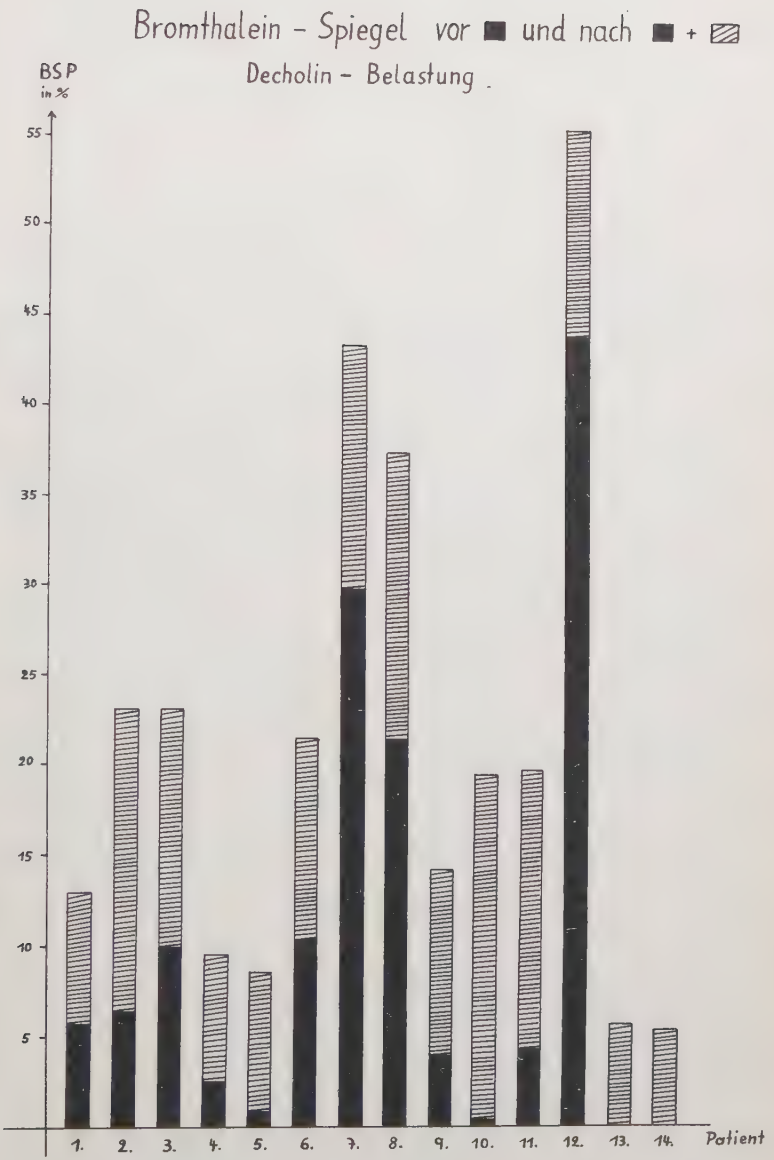
Zeit	BSP-Test	BSP-Test bei Belastung	Name, Alter und klin. Diagnose
45 min	5,2 %	3,6 %	Sch.,G. 31 J. Magenulc.blut.
45 min	4,0 %	5,2 %	P.,K. 37 J. Durchblutungsst. d.Extremitäten
45 min	0,0 %	0,15%	St.,G. 25 J. chron.Nephritis
45 min	0,9 %	2,8 %	T.,W. 58 J. Herzinfarkt
45 min	2,3 %	2,3 %	P.,A. 75 J. Colitis

Tabelle 7

8. Einfluß von 10 ccm Na-Dehydrocholat (20%) auf die Bromthalein-Retention:

	Zeit	BSP-Test	BSP-Test bei Belastung	Name, Alter und klin. Diagnose
1.	15 min	18,0 %	24,5 %	B.,H. 40 J.
	45 min	5,6 %	13,0 %	Herzinfarkt
	60 min	4,8 %	9,6 %	
2.	15 min	43,9 %	57,2 %	I.,W. 70 J.
	45 min	6,4 %	23,1 %	Apopl.Insult
	60 min	2,0 %	17,1 %	
3.	15 min	28,1 %	-	R.,D. 37 J.
	45 min	-	23,1 %	Adipositas
	60 min	8,4 %	16,5 %	
4.	15 min	37,7 %	53,0 %	K.,G. 56 J.
	45 min	2,6 %	9,6 %	Angina pectoris
5.	45 min	0,95%	8,5 %	L.,W. 41 J. Ulcus duodeni
6.	45 min	10,4 %	21,5 %	R.,K. 35 J. Hepatitis epid.
7.	45 min	71,9 %	67,9 %	K.,H. 54 J. Hepatitis epid.
8.	45 min	29,9 %	43,3 %	Sch.,W. 57 J. Pankr.-Kopf-Ca.
9.	45 min	21,5 %	37,3 %	Derselbe
10.	45 min	4,0 %	14,2 %	D.,J. 46 J. Lungeninfarkt
11.	45 min	0,4 %	19,5 %	T.,W. 58 J. Herzinfarkt
12.	45 min	4,25%	19,7 %	W.,W. 75 J. Magen-Ca.
13.	45 min	43,9 %	55,4 %	W.,W. 56 J. Hepatitis epid.
14.	45 min	0,0 %	5,6 %	Sch.,O. 49 J. Gastroduodenitis Colitis
15.	45 min	0,0 %	5,4 %	L.,O. 38 J. Asthma bronch.

Tabelle 8


Bromthalein - Spiegel vor ■ und nach ■ + ▨
Decholin - Belastung
BSP
in %
55
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
1.
2.
3.
4.
5.
6.
7.
8.
9.
10.
11.
12.
13.
14.
Patient

9. Bei 4 Patienten wurde eine Leberbelastung mit zwei Farbstoffen, Bilirubin und Bromthalein, vorgenommen:

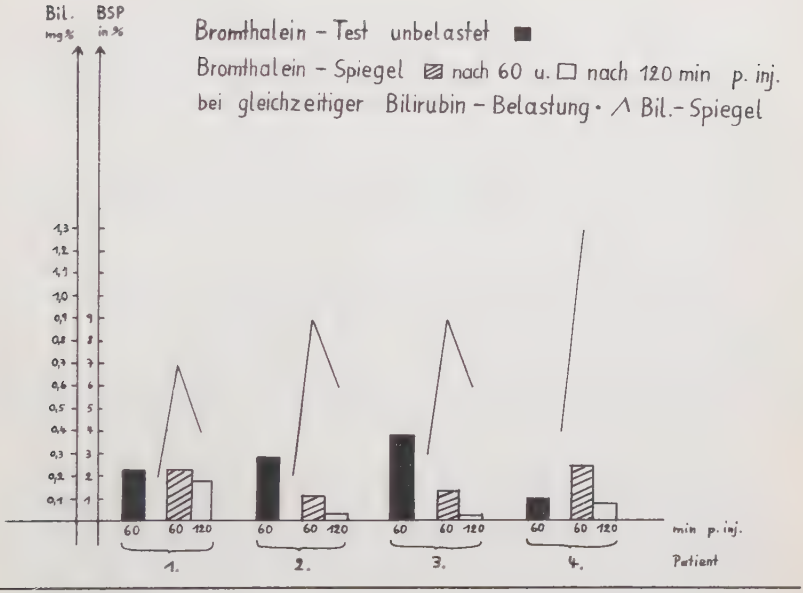
Zeit	BSP-Test 2 Tg.vorher	BSP +	Bilirubin	Name, Alter u. klin. Diagnose
nücht.			0,2 mg %	K.,G. 45 J.
60 min	2,3 %	2,3 %	0,7 mg %	Magenulcus
120 min		1,8 %	0,4 mg %	
nücht.			0,2 mg %	H.,B. 20 J.
60 min	2,8 %	1,1 %	0,9 mg %	entz. Colitis
120 min		0,3 %	0,6 mg %	
nücht.			0,3 mg %	G.,K. 66 J.
60 min	3,8 %	1,3 %	0,9 mg %	Cholecystitis
120 min		0,3 %	0,6 mg %	
nücht.			0,4 mg %	E.,W. 62 J.
60 min	1,1 %	2,5 %	1,3 mg %	Pankreas-Ca.
120 min		0,8 %	- -	

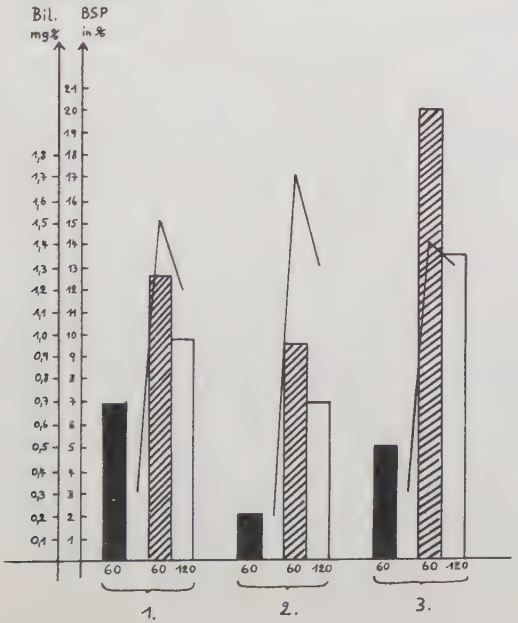
Tabelle 9

10. Bei 3 Patienten haben wir die Bromthalein- und Bilirubin-Ausscheidung bei gleichzeitiger Gabe von 10 ccm Na- Dehydrocholat untersucht.

Zeit	BSP-Test 2 Tg. vorher	Decholin (20%) BSP +	Bilirubin	Name, Alter u. klin. Diagnose
nücht.			0,3 mg %	Sch., H. 42 J.
60 min	6,9 %	12,6 %	1,5 mg %	Pleuritis
120 min		9,8 %	1,2 mg %	
nücht.			0,2 mg %	L., M. 72 J.
60 min	2,0 %	9,5 %	1,7 mg %	Arterio-
120 min		7,0 %	1,3 mg %	sklerose
nücht.			0,3 mg %	W., W. 64 J.
60 min	5,0 %	20,5 %	1,4 mg %	Bronchial-
120 min		13,4 %	1,3 mg %	Carcinom

Tabelle 10





Bromthalein u.
Bilirubin – Spiegel
bei gleichzeitiger
Decholin – Belastung
Bezeichnung wie oben

11. Besprechung der Ergebnisse

1. Bei unseren 148 einzelnen Bromthalein-Testen, die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt wurden, traten in keinem Fall irgendwelche subjektiven oder objektiven Nebenerscheinungen auf.

2. Die Streuung der Normalwerte beträgt nach unseren Untersuchungen an 10 lebergesunden Personen im Mittel ± 0,62% (Tab. 1).

3. Bei Wiederholung des BSP-Testes ist ein bestimmter Tages-Abstand einzuhalten: Von den 5 untersuchten Personen reagierten 2 mit einem deutlichen Anstieg der BSP-Konzentration, wenn der Test schon am nächsten Tag wiederholt wurde. Zwei Tage nach dem zuletzt durchgeführten BSP-Test ergaben sich jedoch für beide Proben unbeeinflußt gleiche Werte. - In den übrigen 3 Fällen blieben die Retentionswerte an drei aufeinander folgenden Tagen normal und unverändert (Tab.2).

4. Nach körperlicher Belastung in Form von Treppensteigen weisen von 7 Patienten 3 eine verringerte Retentionsrate auf, d.h. die BSP-Elimination wurde beschleunigt, während die BSP-Ausscheidung bei den übrigen Patienten mit starken Schwankungen zwischen BSP-Zu- und Abnahme uncharakteristisch ausfiel (Tab.3).

5. Die Kurzwellenbestrahlung, die während der ersten 20 min des BSP-Testes erfolgte, blieb bei den beiden untersuchten Personen praktisch ohne Einfluß auf die BSP-Ausscheidung. Das betraf sowohl den 15- als auch den 45-min-Wert (Tab.5).

6. Von 11 mit Hepsan belasteten Patienten zeigten nur 5 eine beschleunigte Ausscheidung des Bromthaleins. Zwei dieser Patienten hatten eine Lebererkrankung, 2 eine Pleuritis ohne Leberleiden und einer ein Darm-Carcinom mit Lebermetastasen. In zwei Fällen mit einer Cholangitis und Cholecystitis und einem Fall mit einer Gastritis stieg die BSP-Konzentration nach Hepsan-Gabe an. Bei 3 Patienten mit gesunder Leber ließ sich kein Einfluß des Hepsans auf den BSP-Test nachweisen (Tab.4).

7. Das Cholereticum Endomethylen-cyclo-hexenyl-aethylester (G 183) zeigte keinerlei Wirkung auf die BSP-Ausscheidung. In allen 5 Fällen lagen die erhaltenen Konzentrationswerte innerhalb der Streuung der Normalwerte (Tab.7).

8. Bei einer Biligrafin-Belastung der Leber wurde das Bromthalein nur in einem Fall mit Cholecystitis, aber positivem Cholecystogramm, verzögert ausgeschieden. In 4 weiteren Fällen ohne Lebererkrankung waren die Retentionswerte unverändert normal (Tab.6).

9. Na-Dehydrocholat-Injektion bewirkte bei 14 von 15 Patienten eine starke Zunahme der BSP-Retention im Blut. Die Ausscheidungsdifferenzen betragen auf den 45-min-Wert bezogen + 5,4 bis + 19,1 %, im Durchschnitt + 11,1% (Tab.8). Wurde das Na-Dehydrocholat nach der 45-min-Abnahme injiziert, so lag die nach 15 min erneut bestimmte BSP-Konzentration über derjenigen des 45-min-Wertes.

10. Bei gleichzeitiger Injektion von Bilirubin und Bromthalein erfolgte die Ausscheidung der beiden Farbstoffe regelrecht und nicht verzögert (Tab.9).
Unter Einwirkung von Na-Dehydrocholat wurde jedoch die Bilirubin-Ausscheidung ebenso gebremst wie die des Bromthaleins (Tab.10).

V. Diskussion

Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten 148 Bromthalein-Teste haben die Erfahrungen der Klinik bestätigen können, daß der Bromthalein-Test gefahrlos durchzuführen ist. Wir haben in keinem Fall, auch bei mehrmaliger Gabe in Abständen von 8 - 14 Tagen, irgendwelche subjektiven oder objektiven Nebenerscheinungen erkannt; insbesondere haben wir dabei an allergische Reaktionen oder Kreislaufsensationen gedacht, die besonders bei mehrtägiger Pause zwischen Erst- und Zweitinjektion zu befürchten gewesen wären. Auch anderweitige Unverträglichkeiten von Seiten des Magen-Darmtraktes kamen nicht zur Beobachtung. Da wir mehrfach Bromthalein-Teste durchgeführt haben, z.T. dreimal am selben Patienten, sind unsere Untersuchungen von besonderem Wert.
Hier wären ja Sensibilisierungserscheinungen besonders zu erwarten gewesen. Wir können daher die Angaben von ROSENAU (61) und MOREY (53), die über leichtere Sensibilisierungserscheinungen berichten, nicht bestätigen. WALKER und KOSZALKA (72), KOTHE (43) und STECHER (86) beschrieben sogar jeder einen Todesfall kurz nach BSP-Applikation. Diese Zwischenfälle werden von den Autoren als Schock infolge einer allergischen Reaktion aufgefaßt. Sie empfehlen daher die Durchführung eines Intrakutantestes vor einer wiederholten Anwendung des Farbstoffs.

Für die klinischen Belange gilt als normaler Ausfall des Bromthalein-Testes der 5%-Wert als Höchstgrenze. Dieser Wert hat sich aufgrund langjähriger Erfahrungen durchgesetzt und wird allgemein anerkannt. Die Autoren, die den 45-min-Wert nicht als Testwert annehmen, sondern den 60-min-Wert vorziehen, geben an, daß nach dieser Zeit höchstens noch 1% BSP im Serum vorhanden sein soll (BRAUN,MEX u. PEZOLD - 10; KESSEL u. PEZOLD - 38). Berechnungen einer mittleren Streuung dieser Normalwerte sind in der uns zugänglichen Literatur nicht aufzufinden. Die von uns in einer kleinen Untersuchungsreihe lebergesunder Personen

durchgeführte Berechnung der mittleren Streuung der Normalwerte liegt bei ± 0,62 %. Dabei muß man sich aber der Tatsache bewußt sein, daß diese Berechnung auf Testen an 10 gesunden Personen beruht und daher die geforderte statistische Sicherheit nicht in genügendem Maße besitzt. Für klinische Belange hat die Berechnung dieser Streuung keinen so entscheidenden Wert, hier genügen die obengenannten Grenzwerte vollkommen. Zur Bewertung unserer Vergleichstestungen erschien eine solche Erhebung aber notwendig.

Da normalerweise der Bromthalein-Test zum Zwecke der Leberuntersuchung nur einmal durchgeführt wird, existiert keine direkte Literatur über den Verlauf eines BSP-Testes im Abstand weniger Tage. Für unsere Untersuchungen war diese Problematik aber von entscheidender Bedeutung, denn hier mußte ja der Bromthalein-Test an ein und demselben Patienten in einem bestimmten Tagesabstand wiederholt werden, und es mußte klargestellt werden, ob dann noch eine Beeinflussung des zweiten Testes durch den ersten möglich war. - KONITZER (41) hat unter einer anderen Fragestellung eine Doppelbelastung mit Bromthalein durchgeführt, bei der er nach 45 min erneut Bromthalein injiziert hat. Dabei konnte er einen deutlich verzögerten Blutspiegelablauf feststellen. Er deutete dies im Sinne einer verminderten Leberleistung, die durch die vorhergehende Belastung hervorgerufen wurde und Ausdruck einer verminderten Farbstoffclearance des Blutes ist. In der Leber selbst waren nach seinen Beobachtungen keine Stauungserscheinungen festzustellen. Im Gegenteil, die Durchlaufgeschwindigkeit des Farbstoffs durch die Leber war nach beiden Injektionen etwa gleich. Er lehnt damit den Begriff der Sättigung mit nachfolgendem Farbstoffrückstau ab. Nach seiner Auffassung scheint also lediglich der Aufnahmemechanismus gestört zu sein.

Eine so schnelle Wiederholung des Bromthalein-Testes, wie sie KONITZER vornahm, kam für unsere Fragestellung nicht in Betracht. Es zeigte sich, daß der Wiederholungstest

nach einem Tag noch pathologisch ausfallen kann. Erst bei einem Zwischenraum von einem Tag war der nachfolgende BSP-Test normal.

Wir können daraus schließen, daß für ähnlich der unsrigen gelagerte Fragestellungen die Wiederholung des Bromthalein-Testes nicht vor dem zweiten Tag ratsam ist, da sonst Fehldeutungen stattfinden können.

Die Deutung des pathologischen Ausfalls des Bromthalein-Testes nach einer 24-stündigen Pause erscheint schwierig. Es ist nicht einzusehen, warum die BSP-Elimination nach 24 Stunden bei Wiederholung nicht normal sein sollte, da ja bereits nach einer Stunde nur noch 1 % des Farbstoffs normalerweise im Blutserum vorhanden ist. Das Ergebnis dieser Versuchsreihe wirft ein interessantes Problem auf. Während einige Personen auch nach so kurzfristiger zweiter Testung normale Ergebnisse zeigen, weisen andere nach 24 Stunden eine verzögerte BSP-Elimination auf. Das wäre nicht verwunderlich, wenn auch schon der erste Test pathologisch verlaufen wäre. Wir können aber der Tabelle entnehmen, daß hier eine zeitlich völlig normale Elimination erfolgte. Warum sollte dann 23 Stunden später die Leber nicht in der Lage sein, ihre normale Ausscheidungsfunktion zu leisten, denn vorher und 47 Stunden später geschah bzw. geschieht dies wieder. Es ist doch kaum anzunehmen, daß das Parenchym der Leber zwischenzeitlich geschädigt bzw. in der Ausscheidungsfunktion so maßgeblich gestört wird, zumal das Bromthalein leberunschädlich ist; pathologische Leberzellveränderungen nach Bromthaleingabe wurden bisher nicht beschrieben. In dieser Fragestellung führen auch die oben von KONITZER angeführten Äußerungen nicht weiter. Sie mögen wohl für eine zeitlich so eng zusammenliegende doppelte Bromthaleinbelastung gelten, nicht aber für die nach 24 Stunden wiederholte Prüfung zutreffen. Der Literatur sind keine verwertbaren Angaben zu entnehmen.

Auch die von BRAUER und PESSOTTI (7), KONITZER (41) sowie

CANTAROW und WIRTS (14,77) herausgearbeiteten drei Phasen der Leberarbeit in Bezug auf die Bromthalein-Ausscheidung tragen u.E. nicht zur Klärung dieses Problems bei. Im einzelnen werden hierzu diskutiert: 1. Die Aufnahme des BSP aus dem Blut. 2. Seine Anreicherung im Lebergewebe. 3. Die über längere Zeit stattfindende aktive Exkretion. Welche Phase ist nun im Falle eines pathologischen BSP-Testes ursächlich gestört ?

BRAUER und PESSOTTI machen die BSP-Verarbeitung wesentlich von der Aufnahmefähigkeit der Leberzelle abhängig. Daher könne mit dem Nachweis des BSP im Blut in bestimmten Zeitabständen nur die Aufnahmefähigkeit geprüft werden; die exkretorische Funktion der Leber müsse mit der Ausscheidung in die Galle nachgewiesen werden. - KONITZER (41) hat in Tierversuchen den Gehalt des Lebergewebes an BSP vor und nach CCl_4-Vergiftung gemessen: Bei gesunden Tieren wurde nach 15 min die höchste BSP-Konzentration im Lebergewebe gefunden; die dazugehörige Abstromphase aus dem Blut verlief schnell. Bei Vergiftung mit CCl_4 kam es nur zu einer geringen Konzentration des BSP im Lebergewebe, und die Abströmgeschwindigkeit war entsprechend verringert. Dieser Versuch ist ein Ausdruck der gestörten Aufnahmefähigkeit der Leberzelle bei diffuser Fettleber infolge Vergiftung. Im gleichen Sinne der gestörten Aufnahme ist der oben bereits erwähnte Versuch der Doppelbelastung zu werten, bei dem ebenfalls angenommen wird, daß die Durchschleusung des Farbstoffs in der 1. Phase, nämlich die Aufnahme des BSP in die spezifisch ausscheidenden Parenchymzellen gehemmt ist. - Auch die Versuche von BRAUER u. PESSOTTI (7) an Hunden zeigen Ergebnisse, die eine ähnliche Deutung zulassen. Bei normalen Hunden werden durchschnittlich 41 % der Infusionsmenge an BSP durch die Leber in die Galle ausgeschieden; bei CCl_4-behandelten Tieren jedoch nur 15,9 %. Eine Störung in der Aufnahmefähigkeit wird auch hier zu erwägen sein.

Beobachtungen über Speicherungen von Farbstoffen wurden wiederholt beschrieben. Während der Biligrafingehalt in der Leber immer konstant bleibt, wird Bengalrosa so weit

wie möglich von den Leberzellen gespeichert (KIMBEL u. WILLENBRINK - 39). MENDELOFF (51) hat nachgewiesen, daß sich feinste Farbstoffpartikel (z.B. Bengalrot) in den polygonalen Leberzellen ansammeln; gröbere Teilchen (z.B. Tusche) werden dagegen von den Kupfferschen Sternzellen aufgenommen.

BRAUER u. PESSOTTI (8) konnten noch einige Zeit nach Beendigung der Versuche am Hund mit BS^{35}P eine Radioaktivität in den Leberzellen nachweisen, was von den Autoren als Speicherung eines Teiles des Farbstoffs angesehen wird.

Aus diesen Beobachtungen geht zumindest hervor, daß die Leberzellen den Farbstoff aktiv verarbeiten, und ihre Tätigkeit nicht nur in einer Art Schleuse des eingebrachten Stoffes besteht. Dafür spricht auch die von BRAUER und PESSOTTI bemerkte starke Aktivität in den polygonalen Parenchymzellen im Gegensatz zu der unbedeutenden in den Kupfferschen Sternzellen.

Eingehende Studien zur Ausscheidung des BSP in die Galle liegen von CANTAROW u. WIRTS (14, 76, 77) vor. Normalerweise erscheint das BSP in den ersten 15 min im Ductus choledochus. Die Höchstkonzentration wurde aber erst 45-75 min nach der Injektion einer Einzeldosis beobachtet. Wir sahen bei 5 orientierenden Untersuchungen mit der dreiläufigen Doppelballonsonde nach BARTELHEIMER, die eine klare Isolierung der Papilla Vateri gestattet, das erste Auftreten des BSP in einem Fall bereits 6 min nach i.v.-Gabe im abgesaugten Duodenalsaft. Bei den restlichen Patienten war dies erst nach 12 - 20 min der Fall. Dies entspricht auch den mit der Einhorn'schen D-Sonde gewonnenen Ergebnissen. - Geringe Ausscheidungen sind aber noch bis zu 2, 5 und sogar 6 Stunden beobachtet worden. Über spätere Zeiträume liegen keine Angaben vor; eine danach noch bestehende BSP-Ausscheidung bis zur erneuten Gabe ist demnach nicht ausgeschlossen. Diese sich über so lange Zeit hinziehende Exkretion gilt gleichzeitig als Beweis für die vorübergehende Anreicherung des BSP im Lebergewebe, denn im Blut ist ja im Normalfall bereits nach 45 - 60 min kein BSP mehr nachweisbar. - Allerdings muß hier noch auf eine mögliche BSP-Aufnahme durch den

Skelettmuskel hingewiesen werden (BRAUER u. PESSOTTI - 8).

In eindringlicher Art beweist KONITZER mit seinen Tierversuchen vor und nach CCl_4-Vergiftung neben der Störung des Aufnahmemechanismus (1.) gleichzeitig auch die Unversehrtheit der Ausscheidungsfunktion der Leber für BSP: Unabhängig von der verschiedenen BSP-Konzentration im Lebergewebe und der vermehrten Retention im Blut blieb die BSP-Abgabe aus dem Lebergewebe ziemlich konstant. Die eigentliche Exkretion erschien somit nicht gestört. KONITZER räumt aber die Möglichkeit einer rückläufigen, mechanisch bedingten Störung der Aufnahmefähigkeit ein, denn der BSP-Test fällt auch bei Verschluß der Gallenwege pathologisch aus.

Auch diese Äußerungen, so interessant und wichtig sie für die Frage der Bromthaleinelimination sind, führen nicht an das Problem heran, warum dieser Test am ersten Tag normal, am zweiten Tag pathologisch und nach einem Tag Zwischenraum wieder normal ausfällt. Hierfür geben die angeführten Untersuchungen keinen Aufschluß.

Viel einleuchtender wäre die Erklärung hierfür in dem enterohepatischen Kreislauf des Bromthaleins zu suchen. Wir wissen ja um viele Stoffe, die durch die Galle ausgeschieden und dann wieder im Darmkanal rückresorbiert werden. Als klassische Beispiele wären Bilirubin und Cholesterin zu erwähnen. Können nicht solche Faktoren den pathologischen Ausfall des BSP-Testes nach 24 Stunden vortäuschen ? Könnte sich nicht ein circulus vitiosus entwickeln, der sich durch eine laufende Ausscheidung des BSP über die Galle und Rückresorption kleiner BSP-Mengen mit Wiederangebot des Farbstoffs an die Leber über viele Stunden hinzieht ? Dabei wäre zu erwägen, ob die vollständige Farbstoffelimination nach 24 Stunden - bei der wiederholten BSP-Injektion - noch nicht abgeschlossen ist, so daß die erneute Injektion auf eine noch in dieser Richtung tätige Leber trifft. Dagegen spricht keineswegs, daß bei unseren Patienten, bei denen wir den Test nach 24 Stunden wiederholten, der Nüchternwert keine Bromthalein

Retention zeigte; das resorbierte BSP wird ja wieder in der Leber abgefangen. Da nach den vorgenannten Autoren die BSP-Elimination aktiv durch die Leberzelle geschieht, was z.B. auch die CCl_4-Vergiftungen KONITZER's (41) beweisen, und eine Speicherung des BSP im RES entschieden abgelehnt wird, bleibt nur die Möglichkeit, den pathologischen Ausfall des Bromthalein-Testes nach 24 Stunden bei Wiederholung auf eine Sättigung der Leberzellfunktion zu beziehen. Hierin können uns die Untersuchungen von BRAUER u. PESSOTTI (7,8) stützen, die mit dem markierten Bromsulphalein eine lang anhaltende Aktivität über der Leber feststellen konnten. Nach den vorliegenden Untersuchungen scheint es also so zu sein, daß das Bromthalein sehr schnell von den Leberzellen aufgenommen und von dort nur allmählich abgegeben wird. Die erneute BSP-Injektion nach 24 Stunden trifft dann auf Leberzellen, die einerseits über eine laufende enterale Resorption wieder angereichert werden und damit teilblockiert für die Neuaufnahme sind. Darin sehen wir die Ursache für den pathologischen Ausfall des Wiederholungstestes nach 24 Stunden. Erst nach 48 Stunden ist die BSP-Ausscheidung aus der Leber so vollständig, daß die erneute Injektion auf voll aufnahmefähige Leberzellen trifft.

Erwähnt sei noch, daß auch die Frage des enterohepatischen Kreislaufs des Bromthaleins noch der endgültigen Klärung harrt und nicht als abgeschlossen anzusehen ist. Zur Orientierung über diese sehr umstrittene Problematik applizierte RITTER (84) bei 8 Personen das Bromthalein ausschließlich intraduodenal durch eine dreiläufige Doppelballonsonde, die ein Abströmen des Bromthaleins in tiefere Darmabschnitte unmöglich machte, Die Bromthalein-Konzentration wurde dann nach 30 und 60 min im Serum bestimmt. Dabei zeigte sich das Auftreten des BSP im Blut bei 3 Personen (Lebercirrhose) in einer Höhe bis zu 3%. Unseres Erachtens darf daher der enterohepatische Kreislauf als Faktor des biphasischen Kurvenablaufs der BSP-Elimination-bzw. Retention nicht unbeachtet bleiben. Doch liegt die Bedeutung dieses Kreislaufs mehr in theoretischen Erwägungen als in einer praktisch klinischen Bedeutung, denn hier dürfte nur in äußersten Grenzfällen diese Rückresorption des BSP einen pathologischen Ausfall des Bromthalein-Testes vortäuschen. Man kann diesen Faktor daher nach unseren Untersuchungen mit Recht für die klinische Bewertung des BSP-Testes als unbedeutend betrachten.

Nachdem die genannten Voruntersuchungen gezeigt hatten, daß die Wiederholung des Bromthalein-Testes gefahrlos und ohne Befürchtung pathologischen Ausfalls nach 2 Tagen durchaus möglich ist, konnte die Frage nach der Beeinflussung des BSP-Testes durch körperliche Belastung angegangen werden. Die klinische Erfahrungstatsache, daß nach körperlicher Belastung bei Hepatitis-Rekonvaleszenten eine Urobilinogenurie zu beobachten ist, legte es nahe, den Bromthalein-Test unter körperlicher Belastung zu überprüfen. Entsprechende exakte Untersuchungen sind bisher nicht bekannt geworden. Um ein möglichst genaues Maß für den Grad der Belastung zu finden, wählten wir das vorn angegebene Steigen einer bestimmten Anzahl von Stufen in einer festgelegten Zeiteinheit. Dabei war es klar, daß diese Belastung innerhalb der ersten 45 min nach BSP-Injektion durchgeführt werden mußte. Diese Form der Belastung wurde gewählt, da sie gut dosierbar und leicht nachahmbar bzw. überprüfbar ist. Sie stellt auch für jugendliche Menschen sicher eine Belastung dar, die über das Gewöhnliche hinausgeht.

Unsere Ergebnisse haben gezeigt, daß diese Form der Leberbelastung nicht günstig ist, da sie, wie eingangs beschrieben, von zu verschiedenen, exogenen Faktoren abhängig ist. Die erhaltenen Werte streuen sehr und sind uneinheitlich, denn neben beschleunigter Ausscheidung war auch eine herabgesetzte Elimination zu beobachten. Ursächlich kommen hierfür verschiedene Momente in Betracht. Da die Leberdurchblutung im Stehen bereits um 40 % abnehmen soll, wäre hier im Gegenteil eine verminderte BSP-Ausscheidung zu erwarten gewesen. Bei den anderen Patienten liegen die Retentionswerte so unterschiedlich, daß daraus nicht auf eine gleichartige Wirkungsweise der körperlichen Belastung geschlossen werden kann. Es ist überhaupt fraglich, ob und wann die körperliche Belastung auch für die Leber als Belastung wirksam wird. Sicher gibt es hier große individuelle Unterschiede, so daß die hier durchgeführte Form der Belastung evtl. noch gar nicht ausgereicht hat, um die Leberfunktion in irgendeiner Weise

zu stören. Diese für die einzelnen Patienten ungleichsinnige Belastung könnte vielleicht wenigstens hinsichtlich der körperlichen Belastungsstärke noch vereinheitlicht werden, indem evtl. mit dem Ergometer die aufgewandte körperliche Kraft objektiviert und dosiert wird. Neuerdings hat SCHLEUSING (85) derartige körperliche Belastungsversuche am Fahrradergometer vorgenommen, die jedoch auch keine einheitlichen Befunde ergaben. Eine Klärung in dieser Richtung muß daher weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben. Sie würde große Untersuchungsreihen verlangen, um statistisch gesicherte Ergebnisse zu bringen.

Diesen Untersuchungen ist zu entnehmen, daß exakte Angaben über die BSP-Elimination während körperlicher Belastung kaum zu erlangen sind. Zu viele unübersehbare Faktoren greifen hier ein. Es lag daher nahe, eine Form der Belastung zu wählen, die neben genauer Dosierung auch in ihrer Wirkung auf die Leber klargestellt ist. Hierfür kommen Substanzen in Frage, die erstens einen Einfluß auf die Leberdurchblutung ausüben. Zweitens solche, die von den Leberzellen in die Galle sezerniert werden, also Substanzen, die unter dem Oberbegriff der Choleretica bekannt sind, und drittens jene, die filtriert werden. In die erste Gruppe gehört Hepsan (Acetylmethionin-Cholin). Charakteristische Substanzen der zweiten Gruppe sind Na-Dehydrocholat und Bilirubin, und zur dritten Gruppe kann Biligrafin gerechnet werden.

Da sich bei jeder Choleresеänderung auch die Leberdurchblutung ändert (SCHWIEGK -65; GRODINS -27), ist es wichtig, die engeren Beziehungen zwischen Durchblutungsänderung und Cholerese zu kennen und Störungsfaktoren zu überprüfen.

In letzter Zeit hat die Entwicklung der Leberclearance große Fortschritte gemacht; hierfür hat sich gerade das gallengängige Bromthalein als sehr brauchbar erwiesen. Es wird von der Leberzelle aktiv sezerniert (COOK -19). Ände-

rungen der Cholerese müssen sich daher notwendigerweise auch in einer Änderung der Clearance-Werte bemerkbar machen. Im Interesse einer brauchbaren Leberfunktionsprüfung ist es erforderlich, die Leberfunktion bei Durchführung einer Clearance einigermaßen konstant zu halten, damit nicht etwa durch cholerese- bzw. durchblutungsändernde Maßnahmen ein vorgetäuschter normaler oder pathologischer BSP-Clearance-Wert zustande kommt. Natürlich werden die Bedingungen einer Leberclearance die gleichzeitige Verabreichung von Choleretica nicht als wünschenswert erscheinen lassen. Doch können unsere Versuche für die noch entwicklungsfähige Leberclearance wichtige Hinweise für evtl. Störungsmomente geben.

Unabhängig von den verschiedenen Auswertungsverfahren und den Vorstellungen über die BSP-Elimination durch die Leber kamen die Autoren immer wieder zu der Überzeugung, daß die BSP-Ausscheidung nicht nur von der Leistung der Leberzelle abhängt, sondern auch von der Leberdurchblutung (HANUSCH - 29; LANDES u. KUMMER -45; HÖFER, NEUMAYR u. a. - 32; BEYREDER u. RETTENBACHER-DÄUBNER -3; INGELFINGER u. a. -33; WHEELER u. a. -87).

Die Durchblutungsgröße der Leber wurde zuerst mit der Harnstoffmethode gemessen. Von VETTER (71) wurde das Radiogold zur Messung der Leberdurchblutung angegeben. - BRADLEY (5) hat 1945 als erster das Bromthalein zur Bestimmung der Leberdurchblutung angewandt und fand damit eine Durchblutung von 950 - 1840 ccm/min/1,73 qcm Körperoberfläche. Beim liegenden Menschen soll die Durchblutung um etwa 40 % größer als beim stehenden sein; direkte Untersuchungen der Leberdurchströmung mit Sonden ergaben kleinere Werte.

Bei der fortlaufenden und direkten Messung der Leberdurchblutung mittels Wärmeleitsonde nach HENSEL konnten BOCK, GRAF und HENSEL (4) rhythmische Änderungen der normalen Leberdurchblutung feststellen, die schon physiologischerweise etwa 20 % der mittleren Ruhedurchblutung betragen; daher ist die Wirkung von Pharmaka auf die Leberdurchblutung nur mit großer Vorsicht zu beurteilen.

Um die Beeinflussung der Leberdurchblutung durch exogene und endogene Substanzen zu erforschen, sind viele interessante Versuche aufgestellt worden. Die doppelte Blutversorgung der Leber durch die Arteria hepatica und die Vena portae stellt aber ein gewisses Hindernis in der

Deutung und Beurteilung der erzielten Ergebnisse dar. Außerdem machen sich hier starke Schwankungen im Leberarterienanteil von 10 - 90 % der Gesamt-Leberdurchblutung, die dem antagonistischen Gang der Durchströmung der beiden Gefäßsysteme (REIN - 60) entsprechen, störend bemerkbar, so daß nicht immer eindeutig geklärt werden kann, welches der beiden Gefäßsysteme das eigentlich reagierende und entscheidende für die Wirkung ist.

Der Blutdruck in der Leber wird wesentlich von einem muskulösen Drosselungsapparat in den abführenden Lebervenen geregelt. Dieser sog. "Lebersphinkter" ist pharmakologisch durch Histamin zur Kontraktion zu bringen. Hierdurch wird eine Blutstauung ähnlich der Histaminwirkung beim Schock ausgelöst. Adrenalin oder Reizung des Sympathicus wirken antagonistisch und führen eine Erschlaffung der Muskulatur herbei. Bei Versuchen an Hunden mit dem Thermokatheter-Verfahren konnten GRABNER u. KAINDL (25), sowie BOCK, GRAF u. HENSEL (4) feststellen, daß es durch Noradrenalin und Adrenalin zu einer vorübergehenden Durchblutungssteigerung der Leber von 100 - 120% der Ausgangsdurchblutung kommt. Nach BURTON u. OPITZ (12) bewirken Noradrenalin und Adrenalin eine direkte Vasokonstriktion der intrahepatischen Blutgefäße. Dem damit verbundenen Blutdruckanstieg folgt eine vermehrte Durchblutung, in dem der Blutdruckanstieg reflektorisch eine intrahepatische Vasodilatation auslöst. Die Impulse sollen über cholinergische Fasern im rechten Vagus über das Ganglion coeliacum zur Leber gelangen. Dies würde auch den von GRABNER und KAINDL vorgenommenen Vagotomie-Versuchen entsprechen: Der Leberdurchfluß betrug vor der Vagotomie 40%, nach der Vagotomie nur 10 %, obwohl der Blutdruck stark angestiegen war. Die Vagotomie führt demnach zu einer erheblichen Abschwächung der Adrenalinwirkung durch Unterbrechung des für die nachfolgende Vasodilatation wesentlichen Reflexbogens.

Zwischen Blutzirkulation und Galleproduktion scheinen interessante Beziehungen zu bestehen. Die Bildung der Galle nimmt ab, wenn der Druck in der A. hepatica steigt. Die Galleausscheidung nimmt dagegen zu, wenn die A. hepatica unterbunden wird. TANTURI und IVY (67,68) erklären ihre Beobachtungen damit, daß der steigende Druck in den Lebergefäßen die Gallebildung stoppt, wenn er den Sekretionsdruck der Galle (30 cm Wasser) überschreitet. Bei der Unterbindung der A. hepatica sinkt der hämodynamische Druck. - Im Gegensatz dazu führen SCHWIEGK (65) und GRODINS (26,27) die choleretischen Wirkungen der Gallensäuren auf die gesteigerte arterielle Durchblutung zurück.

Da das BSP fast vollständig mit der Galle ausgeschieden wird, und die BSP-Elimination aus dem Blut auch von der Leberdurchblutung abhängig zu sein scheint, wurde auch die BSP-Ausscheidung als Maß für die sich ändernde Durchblutungsgröße der Leber angesehen. SCHULZE (64) konnte durch Acetyl-methionin-Cholin (X1) eine Senkung der BSP-Retentionswerte erzielen. Diese Wirkung kommt vermutlich durch das Cholin zustande, das die Leberdurchblutung steigern soll. Dabei müßte die Farbstoffausscheidung beschleunigt werden.

Unsere Ergebnisse der Bromthalein-Elimination mit einem durchblutungsfördernden Stoff (Acetylmethionin-Na + Acetylmethionin-Cholin = X1 - s.Tab.4) erscheinen auf den ersten Blick uneinheitlich. Neben erhöhten Retentionen fallen auch beschleunigte BSP-Ausscheidungskurven auf. Die Aufgliederung in lebergesunde und leberkranke Patienten läßt jedoch ein gewisses charakteristisches Verhalten erkennen. Zwei Patienten mit Lebercirrhose bzw. abklingender Hepatitis wiesen eine eindeutige Beschleunigung der BSP-Elimination auf, ebenso wie zwei weitere Patienten, die eine Pleuritis hatten, und ein Patient mit einem Darm-Carcinom und Lebermetastasen. Im Gegensatz hierzu standen die Ergebnisse drei lebergesunder Patienten, bei denen der Bromthalein-Test überhaupt keine Abweichungen unter Hepsangabe zeigte. Weitere drei Patienten mit Gallenwegs- und Magenleiden wiesen sogar eine erhöhte Retention des BSP auf. Damit kommen wir zu einer teilweisen Bestätigung der durch SCHULZE gewonnenen Ergebnisse. Die von SCHULZE hierfür gegebene Erklärung der Durchblutungssteigerung erscheint uns jedoch nicht stichhaltig, denn eine Leber mit ausgeprägter Cirrhose, bei der auch die Gefäßlumina eingeengt sind, wird kaum eine entscheidende Durchblutungsänderung auf Hepsan zulassen. Müßten sich dann nicht auch entscheidende Durchblutungsänderungen gerade bei lebergesunden Patienten bemerkbar machen ? Auf jeden Fall ist der Wirkungsmechanismus des Hepsans auf den Bromthalein-Test nicht so leicht übersehbar, als daß diese Hepsan-

---

X1 = Hepsan

gabe als Belastungsprobe zu verwerten wäre.

Eine versuchte lokale Durchblutungsänderung der Leber durch Kurzwellenbestrahlung hat ebenfalls zu keiner klaren Änderung der BSP-Ausscheidung geführt.

Da Testverfahren, die über die Durchblutungsänderung der Leber Rückschlüsse auf die Leberfunktion zulassen sollen, sich nach dem eben ausgeführten als nicht optimal erweisen, versuchten wir klarzustellen, ob über die Beeinflussung der Leberfiltration Testmöglichkeiten gegeben sind. Hierzu wurde das in der Diagnostik der Gallenwegserkrankungen bewährte Biligrafin herangezogen. Bei 5 Patienten, deren Cholecystogramm positiv ausfiel, d.h. das Biligrafin unbehindert in die Gallenflüssigkeit übertrat, war 4 mal eine normale BSP-Retention zu ermitteln. Nur einmal war die Ausscheidung verzögert. Eine überzeugende Beeinflussung der Leberfunktion war durch diese Substanz nicht festzustellen. Auch diese Form der Belastung erwies sich demgemäß nicht als brauchbar, eine leichte Leberfunktionsstörung rechtzeitig zu erfassen.

Für das Alpha-phenylpropanol hat SAMEC (63) die Verbesserung der Leberdurchblutung bei chronischen Hepatopathien durch Clearance für radioaktives Gold sichtbar machen können. Diese Substanz gilt nach LANGECKER, HARWART und JUNKMANN (47) als gutes Cholereticum. Da diese Substanz nicht intravenös zu geben ist, haben wir uns des ihm nahestehenden Endomethylen-cyclo-hexenyl-aetylesters (s.Tab.7) bedient, der sich ebenfalls von der Curcuma ableitet. Erstaunlicherweise zeigt dieser Stoff, dessen choleretische Wirksamkeit sich im Tierexperiment und im klinischen Versuch verifizieren ließ, bei unseren Untersuchungen keinen Einfluß auf die BSP-Ausscheidung. Die gefundenen Konzentrationswerte lagen im Bereich der normalen Streuung. Dieses Ergebnis ist verwunderlich, da man ja vermuten mußte, daß gerade eine choleretisch wirksame Substanz gleichzeitig die Bromthalein-Ausscheidung durch Herausreißen des aufgenommenen Farbstoffs beschleunigt.

Dieses unerwartete Ergebnis des BSP-Testes im Zusammenhang mit einem Cholereticum veranlaßte uns, nun das in seiner Wirksamkeit bekannte Na-Dehydrocholat unter gleichen Bedingungen in die Untersuchungsreihe mit einzubeziehen. Diese Versuche erbrachten ein überraschendes Ergebnis: Es trat eine deutlich verzögerte BSP-Ausscheidung in allen Fällen auf. Die Retentionszunahme betrug durchschnittlich 11 % gegenüber dem einfachen Bromthalein-Test. Diese Befunde sind nicht durch die wenigen vorliegenden Literaturangaben zu erklären.

Die Cholerese ist von der Durchblutungsgröße abhängig, wie GRODINS, OSBORNE, IVY und GOLDMAN (27) nach Injektion von Na-Dehydrocholat feststellen konnten. Ebenso sahen auch, wie schon angeführt, BOCK, GRAF u. HENSEL (4); GRABNER und KAINDL (25) sowie SCHWIEGK (65) eine Zunahme der Durchblutungsgröße der Leber nach Applikation dieser Substanz. Danach wäre anzunehmen, daß eine gleichzeitige Verabreichung von BSP gemäß der Zunahme der Cholerese zu einer raschen Elimination des Farbstoffs aus dem Blute führt.

An Meerschweinchen haben DELCOURT u. DOMB (21) sowie LA BARRE (1) die Ausscheidung des BSP bei gleichzeitiger Wirkung verschiedener Choleretica untersucht. Dabei erwies sich Na-Dehydrocholat als das einzige Cholereticum, das auf längere Zeit eine bedeutende Abnahme der BSP-Elimination bewirkt.

Kürzlich hat nun LANG (46) auch die auffallende Wirkung des Na-Dehydrocholats auf die Bromthalein-Ausscheidung beschrieben und zwar in der Form, daß er einen einfachen BSP-Test durchführte und erst bei dessen Ende nach 45 min, wenn kaum noch BSP im Blute vorhanden ist, das Na-Dehydrocholat injizierte. Nach weiteren 15 min war der BSP-Spiegel erneut angestiegen, bei Normalpersonen durchschnittlich um 2,8 Dosis-% und bei leberkranken Patienten um 7,4 Dosis-%. Bei diesem wiederaufgetretenen Farbstoff handelt es sich - wie LANG meint - wahrscheinlich um einen BSP-Rückstrom aus der Leber in das Blut.

Hierzu ist auch eine Mitteilung von KIMBEL u. WILLENBRINK (39) von Interesse; sie zeigten nämlich, daß Dehydrocholsäure die Clearance für Biligrafin und Bengalrosa vermindert. Damit bleibt diese Wirkung der Dehydrocholsäure nicht nur auf das Bromthalein beschränkt. Es muß danach die Leberfunktion noch umfassender geändert werden.

Die Autoren, denen diese interessante Problematik aufgefallen ist, haben hierfür keine gleichsinnige Deutung finden können. Im einzelnen werden von CANTAROW u. WIRTS (13,15) als Ursache die choleretische Wirkung und die dabei auftretende gesteigerte Durchblutung diskutiert. - LA BARRE (1) hält es für möglich, daß das Na-Dehydrocholat eine Permeabilitätsänderung bewirkt.

Von Bedeutung könnte hier auch der Unterschied zwischen Hydrocholeretica und echten Choleretica sein, auf den DELCOURT u. DOMB (21) hinweisen.

Die Hydrocholeretica bewirken eine Steigerung der arteriellen Durchblutung; die eigentlichen Choleretica üben einen direkten Effekt auf die Leberzelle aus (GRODINS, IVY, OSBORNE u. GOLDMAN -26; BRAUER u. PESSOTTI -9). Die Dehydrocholsäure wird als das wirksamste Cholereticum aus der Reihe der Gallensäuren bezeichnet (GRODINS -26; DE HAEN -28). Dabei soll aber das Gesamtvolumen der Galle im Verhältnis zu den festen Bestandteilen mehr zunehmen (DOUBILET -23).

Wenn das Na-Dehydrocholat als Hydrocholereticum eine Zunahme des arteriellen Volumens verursachen würde, so müßte die BSP-Ausscheidung aus dem Blute beschleunigt sein. Da aber die BSP-Ausscheidung sofort gehemmt wird, schließen DELCOURT u. DOMB, daß eher eine verhinderte rasche BSP-Aufnahme durch die Leberzelle besteht als eine Störung der Galleausscheidung, die die Blutkurve nicht sofort stören würde. Auch die Versuche von BRAUER u. PESSOTTI (7) sowie KONITZER (41) an CCl_4-vergifteten Tieren weisen eher auf eine direkte Wirkung auf die Leberzelle hin.

Eine Erklärung dieses Mechanismus als BSP-Rückstrom aus der Leber ist noch nicht überzeugend, sondern mehr als Arbeits-Hypothese für weitere Untersuchungen zu betrachten. LANG (46) nimmt an, daß Dehydrocholsäure und Bromthalein "mit unterschiedlicher Affinität die gleichen Bindungspartner zur Aufnahme in der Zelle beanspruchen."

Die anscheinend stärkere Affinität des Na-Dehydrocholats soll eine rückläufige Verdrängung des noch nicht fest gebundenen BSP aus der Zelle bewirken.

Wie passen unsere Ergebnisse zu denen der genannten Autoren und welche Rückschlüsse erlauben sie ?

Na-Dehydrocholat verhindert den zeitgemäßen Abstrom des BSP aus dem Blut und bewirkt bei späterer Gabe einen anormalen, unerwarteten Anstieg des BSP-Spiegels. Das Auftreten des BSP in der Galle wird durch Na-Dehydrocholat weder im Sinne der Vorverschiebung noch der Verzögerung beeinflußt. Durch andere Substanzen, auch Choleretica, ist dieser Effekt auf die BSP-Elimination nicht zu erzielen.

Hier dürfte die Betrachtung der bei COOK (19) angegebenen Ausscheidungsmechanismen einen Schritt weiterführen. Grundsätzlich gibt es zwei Vorgänge, die das Erscheinen und die Menge eines Stoffes in der Galle bewirken: 1. Filtration durch die Membranen der Leberzellen. 2. Die aktive Sekretion durch die Leberzelle.

Filtriert werden Kalium, Natrium, Glukose, Inulin, Cholesterol; sezerniert werden dagegen Bromsulphalein, Bilirubin u. Antibiotika. In weiteren Untersuchungen konnte COOK eine besondere Wirkung des Na-Dehydrocholats auf die Filtration von Stoffen nachweisen. Es steigert die Ausscheidung von Substanzen, die filtriert werden, während es auf die Sekretion keinen oder nur hemmenden Einfluß zeigt.

Die vorliegenden Literaturangaben und unsere Untersuchungen legten es nahe, daß hier ein Verdrängungsmechanismus des BSP durch das Na-Dehydrocholat zur Wirkung kommt. Es war daher zu prüfen, ob auch durch andere Substanzen, die ebenfalls aktiv sezerniert werden, eine solche Verdrängung ausgeübt werden kann. Hierfür wählten wir das in der Leberdiagnostik gebräuchliche Bilirubin. Es ergab sich nun, daß bei gleichzeitiger Injektion von BSP und Bilirubin kein Unterschied in der Ausscheidung der beiden Farbstoffe festgestellt werden konnte. Dies steht in einem gewissen

Widerspruch zu CANTAROW, WIRTS, SNAPE u. MILLER (15), die bei gleichartigen Versuchen eine verzögerte Ausscheidung von Bilirubin bei normaler BSP-Elimination beobachteten, woraus sie auf einen gemeinsamen Exkretionsmechanismus schlossen, bei dem das BSP allerdings bevorzugt ausgeschieden wird. Wir haben demgegenüber feststellen können, daß die Leberzelle durchaus in der Lage ist, beide Substanzen unbeeinflußt zeitgemäß und regelrecht zu eliminieren.

Anders liegen die Verhältnisse aber dann, wenn neben der gleichzeitigen BSP- und Bilirubingabe auch Na-Dehydrocholat verabreicht wird. Dabei werden beide i.v.-injizierten Farbstoffe eindeutig verzögert ausgeschieden. Da bekannt ist, daß der Bilirubingehalt im Ductus choledochus durch Na-Dehydrocholat zunimmt, sollte man annehmen, daß das zusätzlich verabreichte Bilirubin unter Decholin-Wirkung ebenfalls beschleunigt ausgeschieden wird. Nach unseren Untersuchungen scheint aber die zusätzliche Bilirubinausscheidung durch Na-Dehydrocholat - soweit eine solche Aussage über den Blutspiegel überhaupt möglich ist - gebremst zu werden. Schon HITZENBERGER (81) beobachtete eine deutliche Erhöhung des Bilirubin-Spiegels im Serum nach Na-Dehydrocholat.

Wir sehen diese wiederholt beobachtete Wirkung des Na-Dehydrocholats auf den BSP-Spiegel nicht in einer wesentlichen Durchblutungsänderung der Leber, denn bei unseren Versuchen zeigten die nachweislich durchblutungsfördernden Substanzen wie das Acetylmethionin-Cholin (X1) und Endomethylen-cyclo-hexenyl-aethylester keinen überzeugenden Einfluß auf die BSP-Elimination. Selbst die durchblutungsfördernde Komponente des Na-Dehydrocholats scheint von untergeordneter Bedeutung zu sein, was auch mit den Untersuchungen von WOLF, KLEYENSTEIBER, HENNING (88) übereinstimmt, die daneben auch keine Beeinflussung der Leberdurchblutung durch Hepsan feststellen konnten.

Auch eine toxische Schädigung der Leberzellen muß nach

X1 = Hepsan

den Versuchen von KONITZER (41) als unwahrscheinlich angesehen werden. Darüberhinaus soll ja gerade das Na-Dehydrocholat das am wenigsten toxische Choleretikum aus der Reihe der Gallensäuren sein (LA BARRE -1; GRODINS -26; DE HAEN -28).

Jedoch sind in der Literatur hin und wieder Anzeichen von Vergiftungen nach Na-Dehydrocholat beschrieben worden. LEYS (49) sah 3 Fälle von Vergiftung, darunter verlief einer tödlich. Eine Stunde nach der Applikation traten die ersten Symptome in Form von Kopfschmerzen, Erbrechen und leichter Steifheit auf.

WINTERNITZ, DEUTSCH u. BRÜLL (75) beschrieben Pulsarhythmie und Bradycardie sowie Blutdrucksenkung nach Anwendung von Na-Dehydrocholat. WINTERNITZ (74) beobachtete unter 2000 Injektionen dreimal einen Kollaps; er schreibt ihn der zu schnellen Injektion zu. Bei histologischen Untersuchungen über die Veränderungen der Gallengänge bei künstlich gesteigerter Cholerese durch Dehydrocholsäure konnte CLARA (16) eine extreme Erweiterung der Gallenwege beobachten, wobei die Gallengangsepithelien gleichzeitig abgeflacht wurden. An den Leberzellen selbst waren keinerlei Zeichen einer toxischen Schädigung festzustellen.

Dem enterohepatischen Kreislauf dürfte in diesem Geschehen keine entscheidende Bedeutung zukommen. Das BSP erscheint nicht früher im Duodenalsaft als normalerweise und über eine Zunahme und Beschleunigung der BSP-Resorption durch Gallensäuren fehlen Angaben. Auch den CCl_4-Versuchen an Hunden von BRAUER u. PESSOTTI (7) sowie KONITZER (71) ist zu entnehmen, daß die rein exkretorische Funktion der Leber gewahrt bleibt. Es wäre dementsprechend denkbar, daß durch das Na-Dehydrocholat primär die Aufnahmefähigkeit der Leberzelle für den Farbstoff gestört wird. Wahrscheinlich spielt auch bei der von COOK (17,18) bemerkten Sekretionshemmung durch Na-Dehydrocholat weniger die Sekretion als ebenfalls die Aufnahmefähigkeit der Leberzelle die entscheidende Rolle.

Zusammengefaßt zeigt sich also, daß keine einheitliche Erklärungsmöglichkeit bezüglich der Na-Dehydrocholat-Wirkung besteht, da die verschiedenen Autoren nur Teilfunktionen überblickt haben. Unsere Untersuchungen, die sich nicht nur auf die Gabe von BSP und Na-Dehydrocholat beziehen, sondern auch die Ausscheidung von Bilirubin und

Biligrafin, sowie die Wirkung anderer Choleretica überblicken lassen, ermöglichen folgende Feststellungen. Bromthalein und Bilirubin, die beide aktiv sezerniert werden, beeinflussen sich in ihrer Ausscheidung gegeneinander nicht. Ebenso beeinflussen sich nicht Substanzen, die sezerniert werden sollen und solche, die filtriert werden, wie die Beobachtungen mit Bromsulphalein und Biligrafin ergeben, andererseits wirken sich nachweisbar choleretisch wirksame Stoffe, Na-Dehydrocholat und Curcuma-Abkömmlinge, nicht gleichsinnig auf den Bromthalein-Spiegel aus. Nur das Na-Dehydrocholat stört die normale Eliminationsfunktion, und nicht nur die des BSP, sondern sogar die des physiologischen Bilirubins. Dabei läßt sich eine zeitliche Verzögerung der Ausscheidung des BSP in die Galle nicht erkennen; über mengenmäßige Beziehungen liegen keine verwertbaren eigenen oder fremden Angaben vor. Die Bilirubinmenge steigt in der Galle nach Gallensäure-Gabe an. Wir folgern daher, daß die Leberzelle durchaus in der Lage ist, mehrere sekretive Funktionen ungestört nebeneinander ablaufen zu lassen (Bilirubin- und Farbstoffelimination, Cholerese). Dieser normale Ausscheidungsmechanismus, der sowohl für die gesunde als auch kranke Leber gilt, erfährt auf der Seite des Blutspiegels, also prähepatisch, bei Gallensäuregaben eine meßbare Abweichung; der Retentionsabfall verläuft protrahierter. Ja, es gelingt sogar, den Serumwert des BSP kurzzeitig zu erhöhen.

Eine endgültige Klärung des wirksamen Mechanismus lassen letztenendes auch unsere weiter ausholenden Untersuchungen nicht zu, da die gewonnenen Ergebnisse nicht klar auf einen gemeinsamen Nenner gebracht werden können. Von einer gallensäurebedingten Hemmung der Aufnahme oder einer Verdrängung eliminationsfähiger Stoffe zu sprechen, erscheint nicht genügend begründet, da ja die Ausscheidung nicht nachteilig beeinträchtigt wird. Eine genaue Erfassung der Albuminbindungsverhältnisse könnte noch einen Schritt weiterführen. Das gleiche gilt für eine

exakte Ermittlung evtl. kurzzeitiger Plasmavolumenänderungen. Infolge der wassermobilisierenden Wirkung der Gallensäure kann schon ein dadurch gehemmter Abstrom des BSP in das Gewebe (BRAUER u. PESSOTTI - 8) den Retentionswert erhöhen.

Diese noch schwer zu überblickende Problematik endgültig zu klären, überschreitet die Fragestellung dieser Arbeit. Jedoch war eine kurze Andeutung nicht zu umgehen, da sich hieraus die Fragwürdigkeit einer Kombination des BSP-Testes mit der Gabe eines Cholereticums ableiten läßt. Die Anwendung einer solchen Leberbelastung als diagnostisches Hilfsmittel ist u.E. nur zulässig, wenn Klarheit über Ablauf und Störungsmöglichkeiten des BSP-Testes besteht; pathologische Abweichungen, ja selbst normaler Ausfall wären sonst nicht exakt einstufbar.

Schlußfolgerungen:

Nach den Ergebnissen unserer Untersuchungen unter der Berücksichtigung hierhergehöriger Literaturangaben bietet die Kombination des empfindlichen BSP-Testes mit einer bestimmten Form der direkten oder indirekten Leberbelastung keine erkennbaren Vorteile gegenüber der üblichen diagnostischen Leberuntersuchung. Eine hauptsächliche Ursache hierfür ist die Tatsache, daß die verschiedenen Belastungsformen in ihrem Wirkungsmechanismus und ihrem Angriffspunkt zu wenig zu überschauen sind. Dies gilt auch für das als ausgezeichnetes Choleretikum bekannte Na-Dehydrocholat, oder bezüglich der körperlichen Belastung sowie der Durchblutungssteigerung. Nur dann, wenn die Grundlagenforschung diesbezüglich klare Angaben zur Verfügung gestellt hat, ist eine zielgerichtete Teil- oder Gesamtbelastung der Leber wieder in Erwägung zu ziehen. Die jetzt gewonnenen Ergebnisse lassen wirklich brauchbare diagnostische Schlußfolgerungen nicht zu. - Die durchgeführten Untersuchungen haben darüberhinaus aber dazu beigetragen, unsere Vorstellungen über die Grundlagen des Bromthalein-Testes zu erweitern und ein interessantes Problem der Gallensäurewirkung auf die Leberzellen festzustellen und zu erörtern.

C. Zusammenfassung

Feine Restschäden nach einer Hepatitis oder eine gerade beginnende Leberzellschädigung sind oft schwer zu erkennen, da die heute gebräuchlichen Leberfunktionsprüfungen erfahrungsgemäß bereits normal ausfallen können, obwohl tatsächlich oft noch pathologisch-anatomische Veränderungen mit Funktionseinschränkung vorliegen. Eine eindeutige Klärung dieser Frage ist aber im Interesse des Patienten sowie auch in allgemein sozialer Hinsicht von erheblicher Bedeutung.

Es galt zu klären, ob im Gegensatz zu der üblichen Leberfunktionsprüfung unter Ruhebedingungen durch differenzierte Belastungsteste besonders aufschlußreiche Ergebnisse erlangt werden können, da ja gerade hierbei die klinisch wieder hergestellte Leber ihre volle Funktionstüchtigkeit beweisen muß. Dementsprechend wurden folgende Belastungen durchgeführt:

1. Körperliche Belastung
2. Injektion von 10 ccm Acetylmethionin-Na + Acetylmethionin-Cholin
3. Kurzwellenbestrahlung
4. Injektion von 20 ccm des Methylglukaminsalzes der N'N-Adipin-Di-(3-amino-2,4,6-trijod-benzoesäure)
5. Injektion von 3 ccm Endomethylen-cyclo-hexenyl-aethylester
6. Injektion von 10 ccm Na-Dehydrocholat
7. Injektion von 100 mg Bilirubin

Als Indikator einer evtl. Änderung der Leberfunktion bei Belastung diente der Bromthalein-Test, dem die größte Organ-Spezifität und Empfindlichkeit aller derzeitigen Leberfunktionsproben zukommt. Die genannten Belastungen erfolgten direkt anschließend an die Bromthalein-Injektion.

Die Versuche an 65 lebergesunden und leberkranken Patienten im Alter von 17 bis 77 Jahren zeigten folgendes Ergebnis:

Belastungen körperlicher Art sowie Kurzwellenbestrahlung und Gabe von Acetylmethionin-Cholin, die über eine Änderung der Leberdurchblutung zur Wirkung kommen sollen, erwiesen sich praktisch ohne Einfluß auf die Bromthalein-Elimination. Nach Biligrafin-Injektion blieb die Ausscheidung des Bromthaleins ebenfalls konstant.

Auch das Choleretikum Endomethylen-cyclo-hexenyl-aethylester änderte den BSP-Spiegel nicht.

Unter Einwirkung von Na-Dehydrocholat nahm die BSP-Retention in fast allen Fällen stark zu, durchschnittlich um 11,1 %.

Die beiden Farbstoffe Bilirubin und Bromthalein beeinflußten sich in ihrer Ausscheidung gegenseitig nicht. Na-Dehydrocholat bewirkte jedoch eine Hemmung sowohl der Bilirubin- als auch der Bromthalein-Elimination.

Die Untersuchungen zeigen klar, daß mit den genannten, leicht durchführbaren Differenzierungen des BSP-Testes keine entscheidenden Fortschritte in der Diagnostik der Leberschäden, insbesondere der latenten, zu erzielen sind. Die Gründe hierfür ergeben sich aus der Vielgestaltigkeit der Wirkungsweise der einzelnen Belastungsformen. Abgesehen davon, daß der BSP-Test selbst noch einige Unklarheiten bietet, greifen die Belastungen an verschiedensten Punkten an. Erstaunlich ist, daß selbst Substanzen, die gleiche Wirkung besitzen, völlig verschiedene Reaktionen auslösen, wie überraschenderweise die Untersuchungen mit Na-Dehydrocholat und Endomethylen-cyclo-hexenyl-aethylester ergaben.

Eine Erklärung und Deutung dieser Ergebnisse ist schwierig, solange die Probleme der Leberdurchblutung und deren Beeinflussung, der Cholerese, des enterohepatischen Kreislaufs, und schließlich die Vorgänge, die sich nach der Bromthalein-Applikation an der Leberzelle selbst abspielen, noch keine endgültige Klärung erfahren haben.

Literatur

1. LA BARRE, J. Journées Therapeutiques de Paris 1955, p.355 Arbeit über experimentelle Vergleiche verschiedener synthetischer Cholagoga und Choleretica (Übersetzung).

2. BENNHOLD, H. u. WIECH,M. u. OTT,H. - Dtsch.med. Wschr. 1, 11-15, 1950 - Über den Bindungsunterschied lebergängiger und nierengängiger Substanzen an die Serum-Eiweiß-Körper.

3. BEYREDER, J. u. H. RETTENBACHER-DÄUBNER - Wien.med. Wschr. 34, 722-727, 1956 - Zur Methodik und klinischen Auswertung des Bromthalein-Testes.

4. BOCK,H.; K. GRAF u. H. HENSEL - Klin.Wschr. 35, 487-493, 1957, - Fortlaufende Registrierung der Leberdurchblutung mit einer Wärmeleitsonde.

5. BRADLEY, S.E.; F.I. INGELFINGER; G.R. BRADLEY u. JJ. CURRY - J.Clin.Invest. 24, 890-897, 1945 - The Estimation of Hepatic Blood Flow in Man.

6. BRAUER, R.W. u. PESSOTTI, R.L. - J.Pharmakol.a.Exper. Therap. 97, 358-370, 1949 - The Removal of Bromsulphthalein from Blood Plasma by the Liver of the Rat.

7. Derselbe - Amer.J.Physiolog. 162, 565, 1950 - Hepatic Uptake and Bilary Excretion of Bromsulphalein in the Dog.

8. Derselbe u. J.S. KREBS - J.Clin.Invest. 34, 35-43, 1955 - The Distribution and Excretion of S^{35}-Labeled Sulfo-Bromthalein-Sodium Administered to Dogs by Continuous Infusion.

9. BRAUER, R.W. u. PESSOTTI, R.L. - Science 115, 142-143, 1952 - The Effect of Choleretic and of Hydrocholeretic Agents on Bile Flow and Bile Solids in the Isolated Perfused Liver.

10. BRAUN, G.; A. MEX u. F.A. PEZOLD - Dtsch.Arch.klin. Med. 200, 520-540, 1953 - Klinische und experimentelle Studien über den Bromthalein-Test.

11. BÜRGER, M. u. HABS, H. - Klin.Wschr. 2125-2128, 1927 - Über Störungen der Cholesterin- und Fettresorption bei Lebercirrhose.

12. BURTON, H. u. OPITZ, R. - Quart. J. Physiolog. 4, 83-90, 1912 - The Vascularity of the Liver.V. The Influence of the Greater Splanchnic Nerves upon the Adrenal Inflow.

13. CANTAROW, A.; C.W. WIRTS; W.J. SNAPE u. L.L.MILLER - Amer. J. Physiolog. 154, 506-512, 1948 - Effects of Certain Choleretic Agents on Excretion of Pigment and Bromsulfalein in Bile.

14. CANTAROW, A. u. C.W.WIRTS - Proc.Soc. exper.Biol. 47, 252-254, 1941 - Excretion of Bromsulfalein in the Bile.

15. CANTAROW, A.; C.W. WIRTS; W.J. SNAPE u. L.L. MILLER - Amer. J. Physiolog. 154, 211-219, 1948 - Excretion of Bilirubin and Bromsulfalein in Bile.

16. CLARA, M. - Med.Klin. 203-205, 1934 - Histologische Untersuchungen über die Veränderung der Gallenwege bei künstlich gesteigerter Cholerese durch Dehydrocholsäure (Decholin).

17. COOK, D.; K.G. BIANCHI; W.E. HAMBOURGER u. D.M.GREEN- J. Pharm. exp. Ther. 100, 421-428, 1950 - Studies on Five Long-Acting Choleretics.

18. COOK, D.; C.A. LAWLER u. D.M. GREEN - J.Pharm. exp. Ther. 110, 293-299, 1954 - Studies on the Effect of Hydrocholeretic Agents on Hepatic Excretory Mechanism.

19. COOK, D.; C.A. LAWLER; D.L. CALVIN u. D.M. GREEN - Amer.J.Physiolog. 171, 62-74, 1952 - Mechanismus of Bile Formation.

20. CULBERTSON, J.W.; R.W. WILKINS; F.J. INGELFINGER u. ST.E. BRADLEY - J. Clin. Invest. 30, 305-311, 1951 - The Effect of the Upright Posture upon Hepatic Blood Flow in Normotensive and Hypertensive Subjects.

21. DELCOURT, A. u. A. DOMB - Journal de Physiologie 48, 494-497, 1956 - Die Wirkung verschiedener synthetischer Choleretica auf die Ausscheidung des Bromsulphalein in der Galle (Übersetzung).

22. DOST, F. H. - Der Blutspiegel - Georg Thieme Verlag, Leipzig, 1953.

23. DOUBILET, H. - Proc. Soc. exp. Biol. 36, 687-690, 1937 - Hepatic Excretion in Dog Following Oral Administration of Various Bile Acids.

24. GOODMAN, R. D. - J. Laborat. Clin. Med. 40, 531-536, 1952 - Bromsulfalein-Clearance; A Quantitative Clinical Test of Liver Function.

25. GRABNER, G.; F. KAINDL; P. KOHN u. A. NEUMAYR - Zschr. Kreislauf-Forschung 47, 40 -419, 1958 - Der Einfluß von Adrenalin und Nor-Adrenalin auf die Leberdurchblutung.

26. GRODINS, F. S.; A. L. BERMAN u. A.C. IVY - Observations on the Toxicities and Choleretic Activities of Certain Bile Salts.

27. GRODINS, F. S.; S.E. OSBORNE; A.C. IVY u. L.GOLDMAN - Amer. J. Physiol. 132, 375-389, 1941 - The Effect of Bile Acids on Hepatic Blood Flow.

28. DE HAEN, P. - Amer. J. Pharm. 33, 161-169, 1944 - Recent Progress in Pharmacological Studies on Bile Acids.

29. HANUSCH, A.; G. HENSCHEL u. G. STEINER - Schweizer med. Wschr. 710-713, 1958 - Bromsulfalein-Halbwertszeit, hepatische und renale Farbstoffelimination.

30. HENNING, N. u. O. KÜNZEL - Münch. Med. Wschr. 42, 1611, 1934 - Untersuchungen über Resorption und Ausscheidung des Curcumins.

31. HERKEN, H. u. K. STAPENHORST - Dtsch. Arch.klin. Med. 202, 52-66, 1955 - Bromsulphalein-Probe, ihre Vorzüge und ihre Begrenzung.

32. HÖFER, R. A.; O. PARZER; H. VETTER u. A. NEUMAYR - Wien. Zschr. f. inn. Med. 36, 237-242, 1955 - BSP-Clearance und Durchblutung der cirrhotischen Leber während einer Totalleberextraktbehandlung.

33. INGELFINGER, F. J.; ST. E. BRADLEY; A.J. MENDELOFF u. Ph. KRAMER - Gastroenterology 11, 646-657, 1948 - Studies with BSP. I. Its Disappearance from the Blood after a single i.v. injection.

34. KALK, H. - Dtsch. med. Wschr. 308-313, 1947 - Die chronischen Verlaufsformen der Hepatitis epidemica in Beziehung zu ihren anatomischen Grundlagen.

35. KALK, H. u. BÜCHNER, F. - Klin. Wschr. 874-878, 1947 - Das bioptische Bild der Hepatitis epidemica (laparoskopische und histologische Befunde).

36. KALK, H. - Dtsch. med. Wschr. 310-315, 1948 - Klinische und bioptische Untersuchungen der akuten Leberdystr. zur grobknotigen Atrophie und zum Leberkoma nach Hepatitis epidemica.

37. KALK, H. u. BRANISTEANU - Arch. exp. Path. u. Pharm. 166, 555-569, 1932 - Untersuchungen über die Wirkung einiger Pharmaka auf den Gallenfluß.

38. KESSEL, M. u. F. A. PEZOLD - Ärztl. Wschr. 43, 956-963, 1957 - Bromsulphalein-Test.

39. KIMBEL, K. H. u. J. WILLENBRINK - Arch. exp. Path. u. Pharm. 236, 188-190, 1959 - Die Wirkung von Choleretica auf die Ausscheidung von Elektrolyten und "gallengängigen" Substanzen auf die Leber.

40. KONITZER, K. - Zschr. ges. inn. Med. 24, 981-987, 1958 - Zur Funktionsprüfung der Leber mit Bromsulfalein. I. Untersuchungen über Blutspiegelablauf bei Gesunden und Leberkranken und über die Beeinflussung durch extrahepatische Eliminationsmechanismen.

41. KONITZER, K.; BINDING u. FRICK - Idem, 1, 12-16, 1959 - II. Tierexperimentelle Untersuchungen über die Beziehung des Blutspiegelverlaufs zum Konzentrationsschwund im Lebergewebe.

42. KONITZER, K. - Idem, 2, 107-110, 1959 - III. Kritik der einzelnen Auswertungsverfahren.

43. KOTHE, J. - Münch. med. Wschr. 24, 1047-1048, 1959 Anaphylaktischer Schock mit tödlichem Ausgang nach Zweitinjektion von Bromsulphalein.

44. KÜCHMEISTER, H. - Klinische Funktionsdiagnostik. - Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1956.

45. LANDES, G. u. P. KUMMER - Münch. med. Wschr. 1525-1527, 1958 - Hämodynamische und chemische Leberfunktionsprüfung mittels kombinierter Radiogold-BSP-Clearance.

46. LANG, N. - Klin. Wschr. 17, 931-933, 1959 - Diagnose latenter Leberfunktionsstörungen mit einem Bromsulfalein-Dehydrocholsäure-Test.

47. LANGECKER, H.; A. HARWART u. K. JUNKMANN - Arch. exp. Path. 225, 303-308, 1955 - -Phenyl-propanol als Cholereticum.

48. LAVERS, G. D.; W. H. COLE; R. W. KEETON; M.C. GEPHARDT u. J.M. DYNIEWICZ - J. Labor. Clin. Med. 34, 965-972, 1949 - Bromsulfalein-Clearance.

49. LEYS, D. G. - Brit. Med. Journ. 1, 198, 1944 - Toxic Reactions to Sodium Dehydrocholate.

50. LORBER, S. H. u. H. SHAY - J. Clin. Invest. 29, 831, 1950 Enterohepatic Circulation of Bromsulphalein.

51. MENDELOFF, A. J. - Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. 70, 556-558, 1949 - Fluorescence of Intravenously Administered Rose Bengal Appears only in Hepatic Polygonal Cells.

52. MENDELOFF, A. J.; Ph. KRAMER; F.J. INGELFINGER u. ST. E. BRADLEY - Gastroenterology 13, 222-234, 1949 - Studies with Bromsulfalein. II. Factors Altering its Disappearance from the Blood after a Single Intravenous Injection.

53. MOREY, G.; G. J. GABUZDA u. H. H. SCUDAMORE- Gastroenterology 13, 246-249, 1949 - Sensibilization to Bromsulphalein.

54. NEUMAYR, A.; O. PARZER u. H. VETTER - Dtsch. Med. Wschr. 26, 1039-1042, 1954 - Zur Problematik der Bromsulfalein-Clearance als Leberfunktionsprüfung.

55. NORCROSS, J. W.; R.M. WHITE u. R. F. BRADLEY - Amer. J. Med. Sc. 221, 137-139, 1951 - The Bromsulfalein Liver Function Test with Special Reference to Renal Excretion.

56. OPPENHEIM, M.; A. ESSELLIER u. H. ROSENMUND - Gastroenterologica 77, 18-32, 1951 - Kombinierte Leberfunktionsprüfung mit bes. Berücksichtigung der Bromsulphaleinprobe.

57. PEZOLD, F. A. u. M. KESSEL - Dtsch. Arch. klin. Med. 204, 518-544, 1957 - Der Bromsulphalein-Test in der Leberdiagnostik. Untersuchungen zur Methodik, Bewertung und klinischen Brauchbarkeit.

58. POLAK, F. - Cas lêk. cesk. 95, 274-275, 1956 - Pracovni galactasovy test u posthepatickeho syndromu (der Arbeitsgalaktose-Test beim posthepatischen Syndrom).

59. PORTIS, S. A. - Diseases of the Digestive System. Lea a. Febiger, Philadelphia, 1946, S 354.

60. REIN, H. - Naturwiss. 36, 237-239, 1949 - Über ein Regulationssystem "Milz-Leber" für den oxydativen Stoffwechsel der Körpergewebe und bes. des Herzens. II. Zwei bisher nicht unterschiedene Funktionskomplexe der Leber (Ingestive oder Pfortadersystem und Milz-Hepatica-System).
III. Idem, 36, 260-268, 1949 - Die Milz als Vororgan der Leber bei Erfüllung von Regulationsaufgaben zur Überwindung allgemeinen oder lokalisierten O_2-Mangels.

61. ROSENAU, W. H. - J. Amer. Med.Ass. 85, 2017-2020, 1925 - Dangers in the Use od Certain Halogenated Phthaleins as Functional Tests.

62. ROSENTHAL, S. M. u. E. C. WHITE - J. Amer. Med. Ass. 84, 1112-1114, 1925 - Clinical Application of the Bromsulfalein-Test for Hepatic Function.

63. SAMEC, V; F. HAWLICZEK u. G. ZITA - Wien. Med. Wschr. 16, 343-347, 1958 - Untersuchungen über Beeinflussung der Leberdurchblutung durch Felicur mittels Au^{198}- Clearance.

64. SCHULZE, J. - Inaugural-Dissertation, Göttingen 1957 - Versuche über Verbesserungen der BSP-Elimination der kranken Leber durch i.v. Cholingaben.

65. SCHWIEGK, H. - Arch. Exp. Path. u. Pharm. 168, 693-714, 1932 - Untersuchungen über die Leberdurchblutung und den Pfortaderkreislauf.

66. STAUB, H. - Dtsch. med. Wschr. 57, 2133-2137, 1931 - Über beginnende Leberinsuffizienz.

67. TANTURI, C. A. u. A. C. IVY - Amer. J. Physiolog. 121, 61-74, 1938 - A Study of the Effect of Vascular Changes in the Liver and the Excitation of its Nerve Supply on the Formation of Bile.

68. Dieselben, idem, 121, 270-283, 1938 - On the Existence of Secretory Nerves in the Vagi and the Reflex Excitation and Inhibition of Bile Secretion.

69. UHLMANN, W. - Z. inn. Med. 12, 598-602, 1954 - Definition und theoretische Grundlagen zur experimentellen Bestimmung einer hepatischen Clearance.

70. UHLMANN, W. - Z. inn. Med. 12, 629-634, 1954 - Klinische Ergebnisse bei der Bestimmung der Totalclearance des Azorubin-S.

71. VETTER, H.; R. FALKNER u. A. NEUMAYR - J. Clin. Invest. 33, 1594-1602, 1954 - The Disappearance Rate of Colloidal Radiogold from the Circulation and its Application to the Estimation of Liver Blood Flow in Normal and in Cirrhotic Subjects.

72. WALKER, M. F. u. H. C. KOSZALKA - Ann.Int.Med. 47, 362-366, 1957 - Fatal Bromsulfalein-Reaction.

73. WILKINS, R. W.; J. W. CULBERTSON u. F.I. INGELFINGER J. Clin. Invest. 30, 312-317, 1951 - The Effect of Splanchnic Sympathectomy in Hypertensive Patients upon Estimates Hepatic Blood Flow in the Upright as Contrasted with the Horizontal Position.

74. WINTERNITZ, M. - Lancet, 246, 295-296, 1944 - Toxic Reactions to Sodium Dehydrocholate.

75. WINTERNITZ, M.; J. DEUTSCH u. Z. BRÜLL - Med.Klin. 27, 986-988, 1931 - Eine klinisch brauchbare Bestimmungsmethode der Blutumlaufzeit mittels Decholininjektion.

76. WIRTS, C. W. u. A. CANTAROW - Amer. J. digest. Dis. 10, 261-266, 1943 - The Effect of Dog's Bile, Certain Bile Acids and India Ink on Bilirubinemia and the Excretion of BSP.

77. Dieselben, idem, 9, 101-106, 1942 - A Study of Excretion of BSP in the Bile.

78. ZERBST, E. - Berl. Med. 10, 206-208, 1958 - Vergleichende methodische Untersuchungen zur Auswertung des BSP-Testes.

79. ZIMMER, V. - Die Medizinische 49, 1838-1839, 1957 - Der Zwei-Farbstoff-Test.

80. ZIMMER, V. - Ärztl. Forschg. 10, 68-80. 1956 - Bromsilphalein-Leberfunktionstest.

81. HITZENBERGER, G. - Arzneim.-Forschg. 10, 100-104, 1940 - Experimentelle Cholerese und Serum-Bilirubin.

82. HÖTZL, H. - Therap. Gegenw. 95, 133-136, 1955 - Entstehung und Therapie von Durchblutungsstörungen der parenchymgeschädigten Leber.

83. KRAUTWALD, A.; M. BEYERMANN u. J. WENDLER - Münch. med. Wschr. 46, 2057, 1959 - Der Wert der Bromsulphthalein-Clearance für die Beurteilung von Leberkrankheiten im Vergleich zu den Ergebnissen der Elektrophorese, den Serumeisen- und Prothrombinbestimmungen.

84. RITTER, U. - Gastroenterologia Bd. 94, Heft 2, 114, 1960 - Zur enteralen Resorption von Bromsulphalein.

85. SCHLEUSING, G. - Zschr. inn. Med. 1, 34, 1960 - Leberfunktion unter Belastung.

86. STECHER, J. L. - New. Engl. J. Med. 261, 963, 1959 - Fatal Reaction to Sulfobromphthalein.

87. WHEELER, H. O.; R.M. EPSTEIN; R.R. ROBINSON u. E.S. SNELL - J. Clin. Invest. 39, 236-247, 1960 Hepatic Storage and Excretion of Sulfobromphthalein Sodium in the Dog.

88. WOLF, F.; G. KLEYENSTEIBER u. G. HENNING - Klin. Wschr. 38, 33-37, 1960 - Die Prüfung der Durchblutung der Leber mit Radiobengalrot unter dem Einfluß von Pharmaka.

Abschließend möchte ich besonders
Herrn Priv. Doz.Dr.med. U. Ritter
danken für die Überlassung des Themas
sowie das Interesse und die Unter-
stützung, die er den klinischen
Untersuchungen und der Durchführung
der Arbeit jederzeit erwies.

Lebenslauf

Am 25.8.1935 wurde ich, Brigitte Kutt, als Tochter des Ingenieurs Eugen Kutt und dessen Ehefrau Betti Kutt, geb. Kluckert, in Berlin-Charlottenburg geboren.

Nach dem Besuch der 24. Volksschule und der Lily-Braun-Schule zu Spandau bis zum Abitur am 25.2.1954, begann ich mit dem Medizinstudium an der Freien Universität Berlin, an der ich am 8.12.60 die ärztliche Prüfung mit dem Urteil "gut" bestand. Seit dem 15.12.1960 bin ich als Medizinal-assistentin im Waldkrankenhaus zu Berlin-Spandau tätig.